



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Toplica S. Bojić

**UTICAJ HIRURŠKE TRAUME NA
KONCENTRACIJU PARATIROIDNOG
HORMONA I KALCIJUMA U
PACIJENATA PODVRGNUTIH
TOTALNOJ TIROIDEKTOMIJI KOD
BENIGNIH OBOLJENJA ŠTITASTE
ŽLEZDE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2016.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Toplica S. Bojić

**THE INFLUENCE OF SURGICAL
TRAUMA ON THE CONCENTRATION
OF PARATHYROID HORMONE AND
CALCIUM IN PATIENTS UNDERGOING
TOTAL THYROIDECTOMY FOR
BENIGN THYROID DISEASE**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2016.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:

Doc. dr Aleksandar Karanikolić, Specijalista opšte hirurgije,
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Наслов:

Uticaj hirurške traume na koncentraciju paratiroidnog hormona i
kalcijuma u pacijenata podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji kod
benignih oboljenja štitaste žlezde

Резиме:

Cilj ovog rada predstavlja određivanje najznačajnijih kliničkopatoloških i biohemijskih faktora rizika za nastanak postoperativne klinički relevantne hipokalcemije.

Ova klinička studija je prospektivna i kontrolisana. Istraživanjem je obuhvaćeno 100 pacijenata Klinike za opštu hirurgiju Kliničkog centra Niš, podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji zbog benignog oboljenja štitaste žlezde u opštoj endotrahealnoj anesteziji.

Procenjivani su intraoperativno i postoperativno vrednosti PTH, kalcijuma i fosfora kod pacijenata podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji, vršena je procena rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije i određivane su smernice za postoperativnu terapiju i prognozu hipokalcemije kod ovih pacijenata.

Rezultati rada su pokazali da postoje značajni biohemijski i klinički parametri koji imaju uticaja na nastanak postoperativne hipokalcemije. Obeležja povezana sa nastankom hipokalcemije su: preoperativno izmerene vrednosti kalcijuma, vitamina D i kalcitonina, PTH i težine žlezde.

Pad PTH za 1% povećava rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 4,9%. Povećanje nivoa kalcijuma preoperativno za 1 mmol/L smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 100%, dok svako povećanje vrednosti vitamina D preoperativno smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 11,9%.

Povećanje preoperativno izmerenog nivoa kalcitonina za 1 pg/mL smanjuje rizik od pojave hipokalcemije 12h nakon operacije za 66,1%, povećanje nivoa kalcitonina preoperativno za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije za 97%, dok svako povećanje težine odstranjene štitne žlezde za 1g povećava rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 9,8%.

Nivo kalcijuma postoperativno dostiže najniži nivo nakon 12 časova (ukupno 78 pacijenata ima snižen kalcijum), a potom počinje da raste, odnosno broj pacijenata sa sniženim kalcijumom počinje da opada.

Hiruška trauma je povećala broj pacijenata sa hipokalcemijom. Maksimalno ih je bilo 64% i to 12 sati posle totalne tiroidektomije. Posle toga se zastupljenost hipokalcemije medju ispitanicima smanjuje, a kalcijum se normalizuje u toku dva meseca postoperativno.

Научна област: Научна дисциплина:	Medicina
	Hirurgija
Кључне речи:	Štitasta žlezda, hirurška trauma, paratiroidni hormon, kalcijum, totalna tiroidektomija
УДК:	616.441-006.5-001-089:616.447(043.3)
CERIF класификација:	B600, Hirurgija, ortopedija, traumatologija
Тип лиценце Креативне заједнице:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Doc. dr Aleksandar Karanikolić, Specialist in General Surgery,
Medical faculty University of Nis

Title:

The influence of surgical trauma on the concentration of parathyroid hormone and calcium in patients undergoing total thyroidectomy for benign thyroid disease

Abstract:

The aim of this work is the determination of the most important clinically, pathological and biochemical risk factors for postoperative clinically relevant hypocalcemia.

This clinical study is prospective and controlled. The study included one hundred patients at the Departement of General Surgery, Clinical Center of Nis, who underwent a total thyroidectomy for benign thyroid disease in general endotracheal anesthesia.

The study assessed the intraoperative and postoperative PTH, calcium and phosphorus in patients who underwent a total thyroidectomy. It was performed risk assessments for the occurrence of postoperative hypocalcemia therapy and prognosis for these patients.

The results showed that there are significant biochemical and clinical parameters that influence the occurrence of postoperative hypocalcemia. Characteristics associated with a hypocalcemia were: preoperatively measured values of calcium, vitamin D and calcitonin, PTH and weight gland.

Reduction in PTH by 1% increases the risk of intraoperative hypocalcemia 4.9%. Increasing calcium levels preoperatively to 1 mmol/L reduces the risk of intraoperative hypocalcemia by 100%, while any increase in the value of preoperative vitamin D reduces the risk of intraoperative hypocalcemia by 11.9%

Increased preoperative calcitonin measured level of 1 pg/ml reduces the risk of hypocalcemia 12 hours after surgery by 66.1%, increasing the level of preoperative calcitonin for 1 pg/ml reduce the risk of hypocalcemia registered 24 hours after surgery by 97%, whereas any increase in weight removed the thyroid gland to 1g increase the risk of intraoperative hypocalcemia by 9,8%.

Calcium levels postoperatively reached the lowest level after 12 hours (total of 78 patients have lowered calcium), and then begins to rise, and the number of patients with reduced calcium begins to decrease.

Surgical trauma has increased the number of patients with hypocalcemia. There were a maximum of 64% 12 hours after total thyroidectomy. After that, the presence of hypocalcemia among respondents reduced and calcium normalizes within two months postoperatively.

Scientific Field: Scientific Discipline:	Medicine
	Surgery
Key Words:	Thyroid gland, surgical trauma, parathyroid hormone, calcium, total thyroidectomy
UDC:	616.441-006.5-001-089:616.447(043.3)
CERIF Classification:	B600, Surgery, orthopaedics, traumatology
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

SADRŽAJ

1. UVOD - ISTORIJAT HIRURGIJE TIROIDNE I PARATIROIDNE ŽLEZDE	1
2. EMBRIOLOGIJA TIROIDNE I PARATIROIDNE ŽLEZDE	4
2.1 Embriologija	4
2.2 Razvojne anomalije tiroidne i paratiroidne žlezde	5
2.3 Molekularna biologija razvoja tiroidne i paratiroidne žlezde	7
3. ANATOMIJA TIROIDNE I PARATIROIDNE ŽLEZDE	9
3.1 Tiroidna žlezda	9
3.2 Paratiroidne žlezde	12
4. HISTOLOGIJA PARATIROIDNIH ŽLEZDI	15
5. FIZIOLOGIJA PARATIROIDNIH ŽLEZDI	16
6. EPIDEMIOLOGIJA NASTANKA HIPOKALCEMIJE KOD PACIJENATA PODVRGNUTIM OPERACIJAMA ŠTITASTE ŽLEZDE	18
7. ETOPATOGENEZA NASTANKA HIPOKALCEMIJE KOD PACIJENATA PODVRGNUTIM OPERACIJAMA ŠTITASTE ŽLEZDE	21
7.1 Preoperativna i postoperativna hipokalcemija, hipomagnezijemija, hipoalbuminemija i hiperfosfatemija	25
7.2 Hipovitaminoza vitamina D	26
7.3 Primarni hiperparatireoidizam	28
7.4 Preoperativni hipoparatireoidizam	30
7.5 Pseudohipoparatireoidizam	30
7.6 Hipertireoze i osteoporoza	31
7.7 Estrogeni i osteoporoza	32
7.8 Cushing-ov sindrom i osteoporoza	34
7.9 Prethodne resekcije želuca i creva koje mogu da dovedu do sindroma malapsorpcije	34
7.10 Uloga kalcitonina na postoperativnu hipokalcemiju	35
7.11 Intraoperativne komplikacije kao razlog postoperativne hipokalcemije	36
7.12 Preporuke prethodnih istraživanja na polju etiopatogeneze	46

8. KLINIČKA SLIKA HIPOKALCEMIJE	48
9. TERAPIJA HIPOKALCEMIJE I PREVENCIJA	50
10.1 Terapija hipokalcemije	50
10.2 Prevencija hipokalcemije	51
10. PROGNOZA	52
11. NAUČNA HIPOTEZA	53
12. CILJ RADA	54
13. MATERIJAL I METODE RADA	55
14. REZULTATI RADA	60
15. DISKUSIJA	103
16. ZAKLJUČAK	128
17. LITERATURA	130
18. DODATAK	
• BIOGRAFIJA AUTORA	
• IZJAVA O AUTORSTVU	
• IZJAVA O ISTOVETNOSTI ELEKTRONSKOG I ŠTAMPANOG OBLIKA DOKTORSKE DISERTACIJE	
• IZJAVA O KORIŠĆENJU	
• KLINIČKE PREPORUKE	

*Mojim najdražima,
Tijani i Aleksandri*

U znak zahvalnosti na ljubavi i razumevanju...

Toplica

*Neizmernu zahvalnost dugujem svom mentoru i prijatelju
Docentu Aleksandru Karanikoliću,
koji mi je svojim iskrenim sugestijama i podrškom, pomogao i olakšao izradu ovog
rada.*

*Takodje, neizmernu zahvalnost dugujem predsedniku komisije i prijatelju
Profesoru Nebojši Djordjeviću,
koji je prepoznao potrebu bavljenja endokrinom hirurgijom, dao mi vetar u ledja i
svojom podrškom i zalaganjem omogućio dalje usavršavanje, a svojim sugestijama
pomogao izradu ovog rada.*

*Posebnu zahvalnost dugujem i svojim Profesorkama Marini Vlajković i Sladjani
Filipović, koje su mi svojim sugestijama u izradi ovog rada dale prave smernice...*

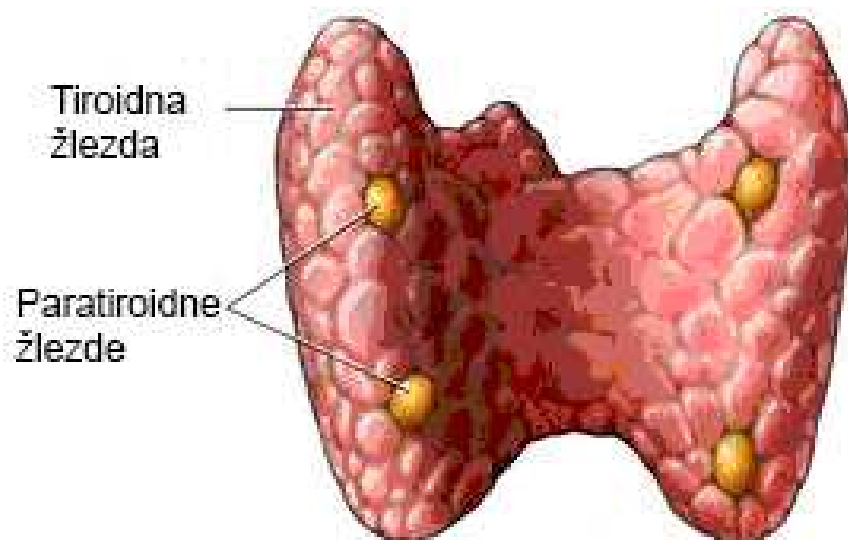
*Neizmerno sam zahvalan i svojim učiteljima, Profesoru Ivanu Paunoviću, Profesoru
Aleksandru Dikliću i Docentu Vladanu Živaljeviću, kao i celokupnom kolektivu Centra
za endokrinu hirurgiju KC Srbije, jer su mi nesebično i profesionalno darovali
dragocena znanja iz oblasti Endokrine hirurgije...*

*Zahvaljujem se i diplomiranom inženjeru elektronike Predragu Valenti, na iskrenoj
pomoći oko tehničke izrade ovog rada.*

*Neizmerno sam zahvalan i svojim roditeljima Siniši i Mirjani,
koji su mi omogućili da se školujem i izveli me na pravi put...*

*Svim srcem sam zahvalan i svojoj porodici, Tijani i Aleksandri,
koje su imale razumevanja za sve moje obaveze i podržale me u tome.*

A U T O R



Tiroidna žleza (www.organsofthebody.com)



Štit starih Helena (www.darkknightarmoury.com)

1. UVOD

Izučavanje nastanka postoperativne hipokalcemije nakon operacija na štitnoj žlezdi, određivanje njenog uzroka kao i određivanje patofiziološkog mehanizma nastanka i karakteristika variranja kretanja paratiroidnog hormona i kalcijuma zahteva od lekara kliničara povezivanje postojećih i novostečenih znanja iz ove oblasti, kako bi se na vreme sagledale njene posledice.

U tom pogledu treba pomenuti i paratiroidnu žlezdu koja ne samo da se nalazi u susedstvu štitne žlezde, već je i anatomski čvrsto povezana, prevashodno načinom vaskularizacije. Njena funkcija da reguliše koncentraciju kalcijuma je svakako od presudne važnosti.

Sama štitasta žlezda je od davnina zanimala ljude. Za neka oboljenja se znalo od najranijih vremena jer je uvećanje žlezde bilo lako vidljivo na prednjoj strani vrata. Na horizontalnom preseku daje izgled potkovice, dok izgledom, žlezda podseća na štit starih Helena, po čemu je i dobila naziv.

Najstarije zapise o oboljenjima štitaste žlezde nalazimo oko 2000. god. p.n.e. u starim knjigama u indijskim knjigama *Vede* i *Ebersovom papirusu* oko 1550. god. p.n.e. Kineski car *Shen Nungus* u svojoj knjizi *Ts'ao Tsing*, u VIII veku p.n.e. preporučuje morsku algu *Sargassum* za lečenje gušavosti. *Šušruta* precizno opisuje endemsku prirodu gušavosti na Himalajima i povezuje je sa „lošom vodom“ za piće [1]. *Hipokrat* gušavost takodje povezuje sa lošom vodom za piće, a u tom pogledu mu se pridružuju *Plinije*, *Vitruvije* i *Ovidije*. *Celzijus* i *Galen* daju precizniji opis žlezde. *Galen* opisuje žlezdu kao zaštitu larinksa, a dao je i precizniji opis povratnog nerva.

Detaljan opis štitaste žlezde dao je tek *Andreas Vesalius* 1543. god. u svom kapitalnom delu „De humani corporis fabrica libri septem“, i opisuje je kao žlezdu koja produkuje sluz iz larinksa. Isto mišljenje deli i *Eustachius* [2]. Današnji naziv žlezde potiče od *Wharton-a* iz 1656. god.- tiroideja [3].

U početku je shvaćena kao deo larinksa, a potom joj je pripisivana funkcija cirkulatornog shunt-a, koji je imao funkciju da štiti mozak od iznenadnog povećanja krvnog pritiska. Tek je *King* 1836. god. izneo mišljenje da ona pripada endokrinom sistemu, bez ikakvih naučnih saznanja o njenoj stvarnoj ulozi u organizmu [3]. *Baumann* 1896. god. otkriva značaj joda za funkciju štitaste žlezde.

Oswald 1898. god. otkriva tireoglobulin [4]. *Kendall* 1915. god. otkriva tiroksin iz alkalnog kristalizata tkiva štitaste žlezde. *Harington* i *Barger* su potom uspeli da razjasne hemijsku strukturu hormona, koji je potom sintetisan 1927. god.

Copp je 1961. god. iz paratiroidne žlezde izolovao hormon, koji je nazvao calcitonin, pošto ga je doveo u vezu sa regulisanjem nivoa kalcijuma u krvi [5]. *Hirsch* je sa saradnicima 1963. god. otkrio tireocalcitonin [6].

Tash u *Munsum* su primenom imunohistohemijskih metoda, utvrdili da se mesto sinteze tireokalcitonina nalazi u štitastoj žlezdi [7]. *Pearse*, *Bussolti* i *Cooper* su dokazali da se tireokalcitonin sintetise u parafolikularnim ili C-ćelijama štitaste žlezde [8].

Pokušaji da se na štitastoj žlezdi hirurški interveniše do XVIII veka, su se često završavali fatalno. Prvu operaciju na štitnoj žlezdi (koja po kriterijumima odgovara pravoj hirurškoj intervenciji) uradio je *Pierre Joseph Desault* 1791. god [9]. Pravi intenzivniji napredak tiroidne hirurgije počinje krajem XIX veka zahvaljujući prvenstveno *Theodor-u Kocher-u*, *Theodor-u Billroth-u*, kao i učenicima njegove čuvene škole *Wolfler-u*, *von Eiselberg-u* i *Mikulicz-u*. Tehnika je dovedena do savršenstva a ukorenjena su znanja o fiziologiji štitaste i paraštitne žlezde, histologiji i klasifikaciji tumora. *Kocher* je otkrio postoperativni hipotiroidizam koji je nazvao „cachexia strumipriva“, gde je naknadno izbegavao totalnu tiroidektomiju. *Wolfler* i *Eiselberg* su otkrili postoperativnu tetaniju odnosno postoperativni hipoparatiroidizam. *Mikulicz* je postavio osnove subtotalne resekcije tiroidnih lobusa, smanjujući na taj način incidencu za postoperativni hipoparatiroidizam, hipotireozu i lezije laringealnih nerava.

Kocher je postavio temelje savremene operativne tehnike štitaste žlezde uradeći u svojoj karijeri preko 5000 operacija. *Theodor Kocher* je jedini hirurg u istoriji koji je za svoj praktični i naučni rad dobio Nobelovu nagradu za medicinu 1909. god. *William Stewart Halsted* je smatrao da operacije na štitastoj žlezdi predstavljaju vrhunac „veštine hirurga“ [10].

Nastavak hirurgije štitaste žlezde potom prate *De Quervain*, *C. Mayo*, *Lahey* i drugi. Prvi opis intratorakalne strume a na osnovu obdukcionog nalaza potiče od *Haller-a* 1749. god., a prvi slučaj ekstripacije strume ispod sternuma objavili su *Klein* 1820. god. i *Lingl* 1830. god. *Schiff* 1884. god. čini prvi eksperimentalni pokušaj transplantacije dela štitaste žlezde u trbušni zid životinje a *Horsley* 1890. god. kod čoveka. Kod nas, prvu operaciju strume je uradio *Vladan Djordjević* pre 1880. god.

Plummer je inaugurisao na Mayo klinici 1923. god. preoperativnu pripremu hipertiroidnih bolesnika Lugolovim rastvorom, svodeći tako smrtni ishod na minimum kod tireotoksične krize.

Frank Lahey iz Bostona je inaugurisao preparaciju donjih laringealnih nerava kao jedan od ključnih principa savremene operativne tehnike [11]. *Woolner* takodje sa Mayo klinike je dao osnove kliničko-patološke klasifikacije karcinoma štitaste žlezde [12].

Istorijat istraživanja paratiroidnih žlezdi počinje sa *Sir Richard Owen*-om, kuratorom Nacionalnog istorijskog muzeja koji ih je otkrio slučajno 1852. god. disecirajući indijskog nosoroga koji je umro u Londonskom zoo vrtu. Kasnije 1880. god. dvadesetpetogodišnji student *Ivar Victor Sandstrom* ih je opisao kod muškaraca i nazvao ih je „glandulae paratiroidae“. Njegovo otriće ipak nije zaokupilo veću pažnju sve dok *Eugene Gley*, francuski fiziolog nije primetio tetaniju i smrtni ishod kod pasa kod kojih je uradjena eksperimentalna tiroidektomija i kod kojih su na ekscidiranom preparatu nadjene žlezde koje je opisao *Sandstrom*. I pored ovog otkrića, uloga paratiroidnih žlezdi u metabolizmu kalcijuma još uvek nije bila prepoznata.

Njenu fiziološku ulogu prvi su naslutili *Wolfler i Eiselberg*, koji su izučavali pojavu tetanije kod tiroidektomije. Detaljan opis anatomije i vaskularizacije paratiroidne žlezde dao je *W. Halsted* početkom dvadesetog veka [10]. Paratiroidni hormon izolovao je *Colip* 1925. god., dok je strukturna formula PTH otkrivena 1978. god.

Prvi opis oboljenja kostiju sa pojavom cista u njima dao je 1891. god. *Friedrich Daniel von Recklinghausen*, pa je po njemu ovo oboljenje nazvano Recklinghausenova bolest ili osteitis fibrosa cystica generalisata. Uzrok nije bio poznat, a prvi je na povezanost ukazao *Askanazy* 1904. god. Tek 1915. god. je *Friedrich Schlagenhauser*, profesor patologije iz Beča dao objašnjenje da uvećanje paratiroidnih žlezda može biti razlog oboljenja kostiju i u tom pogledu predlagao paratiroidektomiju. 1925. god. *Felix Mandl* je uradio prvu uspešnu paratiroidektomiju kod bolesnika sa teškim promenama na kostima što predstavlja eru hirurgije paratiroidnih žlezdi.

Castelman i Mallory su ukazali da pored tumora uzrok hiperparatiroidizma može da bude i hiperplazija. U našoj zemlji su prvu operaciju hiperparatiroidizma izveli *Simović i Miljanić* 1934. god. Na udruženost renalne insuficijencije sa oboljenjem kostiju i hiperplazijom paratiroidnih žlezdi su ukazali *Langmead i Orr* 1933. god. a prve hirurške korekcije hiperparatiroidizma izveli *Stanbery* 1960. god. i *Alveryd* 1968. god.

Ime za koje se ozbiljnije vezuje hirurgija paratiroidnih žlezdi je *Selwyn Taylor* iz Hammersmith Hospital (UK), prvi predsednik Internacionalne Asocijacije Endokrinih Hirurga, koji je do svog penzionisanja 1978. god. uradio 120 paratiroidektomija [13].

2. EMBRIOLOGIJA TIROIDNE I PARATIROIDNE ŽLEZDE

2.1 Embriologija

Tiroidna žlezda predstavlja najveći endokrini organ čoveka. Histološki je sagradjena od dve vrste epitelnih ćelija različitog embrionalnog porekla, koje će se kasnije specijalizovati za proizvodnju dve vrste hormona: jodtironina (T3 i T4) i kalcitonina.

Glavni deo, folikulski aparat vodi svoje embrionalno poreklo iz endoderma primitivnog farinksa [14]. Prvi put se uočava u 4. nedelji embriogeneze (oko tridesetog dana gestacije kod embriona dužine 3,5 do 4cm) u obliku zadebljanja epitela na ventralnoj strani farinksa i postepeno dobija izgled divertikuluma.

Primitivna peteljka (ductus thyroglossus) koji povezuje primordijalni zametak žlezde sa fariksnom šupljinom se izdužuje. U toku premeštaja pupoljak žlezde dobija bilobarni izgled i stupa u kontakt sa četvrtim škržnim lukom sa kojim se spaja. Tiroglosni kanal u normalnom razvoju regredira i nestaje na kraju 7. meseca trudnoće (desete nedelje fetalnog razvoja). Zaostaje samo malo udubljenje u zadnjoj trećini ili na bazi jezika koje se zove foramen coecum [15].

Ćelije donjeg dela duktusa diferentuju se u tiroidno tkivo stvarajući piramidalni lobus žlezde (lobus pyramidalis). Ako ne dodje do dezintegracije d. thyreoglossus-a, kasnije dolazi do stvaranja medijalnih cista i fistula vrata [16]. U istom periodu nastaju i histološke promene. Solidne epitelne mase zamenjuju kompleksni trakasti raspored ćelija ispresecan vaskularnim vezivnim tkivom. Oko 3. meseca fetusnog života dolazi do formiranja folikula bez koloidnog sadržaja, koji se kasnije ispunjava koloidom.

Kada medijalni tiroidni primordijum krajem pete nedelje zauzme svoje konačno mesto u vratu dolazi do stvaranja organa sa dva lobusa spojenih izmedju istmusom.

Funkcionalno tkivo medijalnog primordijuma čine folikulske ćelije koje su specijalizovane za sintezu, deponovanje i oslobađanje hormona (tiroksina - T4 i trijodtironina - T3) [17]. Sposobnost stvaranja tiroglobulina od strane folikulskih ćelija nastaje oko 29. dana gestacije, dok se pojava tiroksina i sposobnost koncentracije joda zapaža u 11. nedelji. Sazrevanjem hipotalamusa fetusa dolazi do porasta koncentracije TSH koja dostiže maksimum izmedju 18. i 26. nedelje razvoja i nadalje TSH fetusa ostaje iznad nivoa TSH majke. Tiroksin vezujući globulin (TBG) se pojavljuje u plazmi fetusa u 10. gestacijskoj nedelji.

Lateralni tiroidni primordijum potiče iz ventralnog dela četvrtog škržnog špaga i čine ga neuroektodermalne ćelije koje iz nervne kreste migriraju u vrat i formiraju ultimobrahijalno telo. Ćelije ultimobrahijalnog tela se tokom šeste nedelje embrionogeneze inkorporiraju u tiroidnu žlezdu sa zadnje unutrašnje strane tiroidnih lobusa [18]. Obzirom na svoje neuroektodermalno poreklo ove ćelije sintetišu polipeptidni hormon - kalcitonin i označavaju se kao parafolikularne ili C ćelije.

Paratiroidna žlezda predstavlja zapravo skup žlezdi, anatomske smeštenih u neposrednoj blizini tiroidne žlezde.

Gornji par paratiroidnih žlezdi potiče od endoderma četvrtog škržnog špaga, zajedno sa ultimobrahijalnim telom, koje čini lateralnu embrionalnu osnovu tiroidne žlezde i preko koga se C-ćelije inkorporiraju u medijalnu tiroidnu osnovu [19]. Spajanje lateralne i medijalne osnove se događa krajem šeste nedelje embrionalnog razvoja. Tada dolazi do neznatnog kontakta gornjih paratiroidnih žlezdi i kapsule tiroidne žlezde poznate kao stacionarne paratiroidne žlezde. Njihov anatomske položaj je konstantan.

Donji par paratiroidnih žlezdi nastaje iz trećeg faringealnog nabora, zajedno sa embrionalnom osnovom timusa [19]. Kompleks timus - donje paratiroidne žlezde se potom pomera distalno prema medijastinumu i kada se nadje u nivou donjeg pola tiroidnog lobusa (zadnje - bočna strana) dolazi do odvajanja embrionalne osnove tiroidnih žlezda i timusa. Donji par se stoga nalazi niže i obično površnije od gornjeg para.

2.2 Razvojne anomalije tiroidne i paratiroidne žlezde

Tiroidna žlezda spada među organe sa najčešćim i najraznovrsnijim kongenitalnim anomalijama.

Atireoza: predstavlja kompletni nedostatak tiroidnog tkiva. Uzrok je kongenitalnog kretenizma. Blaža forma predstavlja hipogenezu štitne žlezde, gde se na bazi jezika može naći rudimentirano tkivo. Javlja se u vidu hipotiroidizma.

Hemiagenezija: predstavlja izostanak razvoja jednog lobusa tiroidne žlezde, dok drugi može da hipertrofiše na račun nedostatka predhodnog i da imponuje kao nodus. U slučaju hirurškog odstranjenja ovakvog navodnog „nodusa“ pacijent će kompletno ostati bez funkcionalnog tkiva štitaste žlezde.

Lingvalna tiroideja: predstavlja ektopični položaj tiroidne žlezde na bazi jezika. Pojačana stimulacija TSH dovede do hipertrofije tiroidnog tkiva i smetnji pri gutanju i disanju.

Ductus thyreoglossus: Eventualni izostanak dezintegracije d. thyreoglossus-a sa prednje strane vrata može dovesti do toga da iz njegovih ostataka kasnije mogu da se formiraju ciste, fistule i sinusi. Mogu da se jave u bilo kom uzrastu i podložni su sekreciji, infekciji, stvaranju apscesa i perforaciji, a zaostali d. thyreoglossus može maligno da alteriše, najčešće u smislu stvaranja papilarnog karcinoma.

Medijastinalna struma: predstavlja niski cervikalni odnosno medijastinumski položaj štitne žlezde, koji nastaje kao posledica spuštanja štitne žlezde ispod nivoa šestog trahealnog prstena. Drugi ektopični položaji su sublingvalni, supra i infrahioidni.

Aberantno tiroidno tkivo: predstavlja pojavu ostrvaca tiroidnog tkiva izvan pravca migracije. *Lateralno aberantno tkivo* predstavlja ostrvca lateralno od jugularne vene. Nastaje odvajanjem fragmenata primarne tiroidne osnove. Aberantno folikularno tkivo se međjutim može naći i u lumenu jednjaka, traheje, srčanom mišiću ali i u drugim organima. To je takodje posledica separacije tokom embriogeneze.

Izostanak spajanja medijalne i lateralne embrionalne osnove nastaje kada tiroidna žlezda ne zauzme svoj normalan položaj u vratu. Tada nastaju parafolikulske ćelije u tiroideji. Iz lateralne tiroidne osnove dolazi do stvaranja mrkih cističnih formacija u paratrahealnom prostoru.

Tokom spajanja medijalne i lateralne tiroidne osnove, redje, može doći do uvlačenja **paratiroidnih žlezdi** u tiroidni lobus (intratiroidna lokalizacija), pri čemu je intratiroidna lokalizacija gornjih češća [20], dok je retrofarinksna najredja (oko 1%) [19].

Moguće anomalije paratiroidnih žlezdi su i postojanje cervikalnog timusa, postojanje donjih tiroidnih žlezdi u samom timusu ili u blizini luka aorte [21]. U timusu se mogu naći ostrvca paratiroidnih tkiva i kod normalno položenih donjih paratiroidnih žlezdi. Osnovni problem je mogućnost hiperplazije ili pak tumorska promena [22].

Najčešća anomalija donjih paratiroidnih žlezdi je nastanak prekobrojnih donjih paratiroidnih žlezdi, kao posledica nepravilnog odvajanja paratiroidne i timusne embrionalne osnove, pri čemu fragmenti paratiroidnog tkiva zaostaju u timusu. Takodje, povlačenjem embrionalne osnove, donje paratiroidne žlezde mogu zauzeti položaj oko velikih krvnih sudova medijastinuma - luka aorte i pluća, bifurkacije traheje.

Posebnu anomaliju predstavlja „nespuštena“ donja paratiroidna žlezda, iznad gornjeg tiroidnog lobusa oko bifurkacije karotida [19]. Tada se sa paratiroidnom žlezdom nalazi i timusno tkivo „*paratimus*“. Tada odgovarajuća polovina timusa u vratu nedostaje.

2.3 Molekularna biologija razvoja tiroidne i paratiroidne žlezde

Timus i paratiroidne žlezde se formiraju kao lateralni izvrat treće faringealne kese (nabora), koji nastaje od endodermna creva. Tiroidea se formira spajanjem dve strukture različitog embrionalnog porekla: tiroidnog divertikluma koji se derivira od endoepitelijuma poda farinksa; i ultimobrahijalnih tela koja se formiraju kao izvrat četvrte kese [23]. Za svaki od ovih endodermalnih izvrata, postoji odgovarajuća ektodermalna invaginacija ili faringealna pukotina.

Ektodermalni i endodermalni epitelijum, postavljeni uzastopno, formiraju faringealnu membranu [24]. Tokom njihovog spuštanja u vrat, ovi faringealni organi su okruženi mezenhimom koji nastaje iz kranijalne neuralne kreste [25]. Primordijalni organ za timus, paratiroidu i ultimobrahijalno telo se formira kroz epitelijalno-mezenhimalnu interakciju, što odgovara segmentu E10.5 [26]. Eksperimenti na himerama pileta prepelice (implantacijom ćelija jednog organizma u embrion drugog) ukazuju da endoderm obezbeđuje inicijalne signale za indukciju timusa i dovoljan je za razvoj glavnih epitelijalnih subtipova [27].

Svi ovi organi, tiroidea, timus, paratiroida i ultimobrahijalna tela, se razvijaju istovremeno i migriraju sa njihovog mesta porekla u farinksu i faringealnim naborima na njihovu krajnju poziciju duž ventralne srednje linije faringealnog i gornjeg torakalnog predela.

Tokom ove migracije, primordijalni organi utiču jedan na drugi, omogućavajući njihov normalni razvoj [28]. Kranijalna neuralna kresta se čini, igra kritičnu ulogu u početnom razvoju timusa, paratiroidee i tiroidee, obezbeđujući mezenhimalnim ćelijama da „nasele“ faringealni region. Ablacija neuralne kreste, eksperimentalno kod prepelice, rezultuje aplazijom ili displazijom timusa i abnormalnim razvojem drugih derivata faringealnih nabora, lica i srca [29].

Pokazalo se da kako razvoj napreduje, mezenhim neuralne kreste se prožima vezivnim tkivnim elementima u razvoju organa faringealnog regiona, uključujući timus i paratiroidne žlezde i formira kalcitonin produkujuće ćelije tiroidne žlezde [30]. Međutim, precizna uloga ćelija neuralne kreste u razvoju organa koji se odvajaju iz faringealnog regiona ostaje nejasna.

Ektoderm se takodje pokazao da igra važnu ulogu u razvoju timusa. Kod pilećeg embriona, ablacija ektoderma treće i četvrte pukotine pre spajanja sa endodermom trećeg i četvrtog nabora rezultuje nastankom rudimentiranog timusa, dok se paratiroidne žlezde i ultimobrahijalno telo razvijaju normalno [31]. Pokazalo se da je slično čoveku, čitav timus kod miševa mešovitoj ekto-endodermalnog porekla i da zaustavljanje razvoja trećeg ektodermalnog nabora na segmentu E 11.5 kod bezdlakih miševa rezultuje disgenezijom timusa [24]. Foxn1 gen, koji šifrjuje transkripcioni faktor za winged helix/forkhead subklasu, je mutiran kod bezdlakih (nude) laboratorijskih miševa. Medjutim, precizna uloga ektoderma kod razvoja timusa takodje nije jasna.

Nekoliko gena je upleteno u razvoj faringealnih organa. Hoxa3, član familije Hox gena, koji određuje pozicioni indentitet u razvoju embriona, je određen i na trećoj i na četvrtoj poziciji endodermalnog faringealnog nabora i mezenhima neuralne kreste [32]. Inaktivacija Hoxa3 gena kod miševa rezultuje nedostatkom (nerazvijanjem) paratiroidnih žlezdi i timusa, kao i perzistencijom ultimobrahijalnih tela [33]. Pax1 i Pax9 su tesno povezani članovi uparene grupe familije gena, koje igraju kritičnu ulogu u razvoju više organa [34].

Inaktivacija Pax9 rezultuje ranim poremećajem u razvoju timusa, paratiroidne žlezde i ultimobrahijalnih tela [35], dok mutacija Pax1 ima za posledicu hipoplastični razvoj paratiroidne i timusa i poremećeno sazrevanje timocita [36]. Gcm2 gen, homologni sa „Drosophila Glial cells missing gene“, koji enkodira (šifrjuje) transkripcioni faktor sa novim DNA vezujućim područjem, se pokazao da ima ključnu ulogu specijalno za organogenezu paratiroidnih žlezdi [37].

Četiri Eya gena kod sisara, homologni sa „Drosophila eyes absent (eya) gene“ su ranije izolovani [38]. Eya1 gen posebno, igra esencijalnu ulogu u preživljavanju ektodermalnih ćelija. Reguliše broj parafolikularnih i folikularnih ćelija. Nefunkcionalnost (ili mutiranost) Eya1 gena, dovodi do toga da ove ćelije ne interaguju medjusobno zbog nedostatka fuzije između ultimobrahijalnih tela i tiroidnih lobusa, pri čemu dolazi do nastanka defekta u razvoju tiroidne žlezde. Takodje dolazi do ozbiljne redukcije broja parafolikularnih i folikularnih ćelija, do neformiranja timusa i paratiroidne. Nefunkcionalnost takodje dovodi i do povećane smrtnosti ćelija na površini ektoderma trećeg i četvrtog faringealnog regiona. Eya1 gen stoga, ima esencijalnu ulogu u razvoju neuralne kreste, endodermalnih i ektodermalnih ćelija koje su neophodne za morfogenezu timusa, paratiroidne i tiroidne žlezde sisara.

3. ANATOMIJA TIROIDNE I PARATIROIDNE ŽLEZDE

3.1 Tiroidna žlezda

Tiroidna žlezda je smeštena u visceralnoj loži vrata, prostoru koji je ograničen hioidnom kosti kranijalno, venom anonom kaudalno i karotidnom arterijom lateralno. Sa zadnje strane visceralni prostor ograničava prevertebralna fascija a sa prednje pothioidni mišići. Sadržaj visceralne lože čine pored tiroidne žlezde larinks, traheja, farinks, ezofagus, paratiroidne žlezde i laringealni nervi i limfni nodusi (Slika 1).

Tiroidna žlezda se sastoji od dva lobusa, međusobno spojena tankom trakom istmičnog žlezdanog tkiva u visini 2-4. trahealnog prstena. Lobus se pak pruža od polovine tiroidne hrskavice do 4-5. trahealnog prstena. Težina zdrave žlezde varira od 10-20g. Sama žlezda je obavijena tankom fibroznom kapsulom (tunica propria) i koja je fiksirana za žlezdano tkivo.

Između fascijalnog omotača pothioidnih mišića i kapsule tiroidne žlezde nalazi se međufascijalni, hirurški prostor kroz koji se prepariše tiroidna žlezda. Ona je fiksirana za traheju i larinks trakama zbijenog vezivnog tkiva, koji se označavaju kao prednji i zadnji suspenzorni ligamenti, koji vezuju tiroidnu žlezdu za prva dva trahealna prstena i krikoidnu hrskavicu.

Poseban značaj ima zadnji suspenzorni ligament tzv. Berryev ligament, koji se nalazi na zadnje unutrašnjoj strani gornje trećine lobusa ispod koga (ili kroz koji) prolazi n. recurrens, neposredno pre ulaska u larinks i gde je n. recurrens izložen riziku od povrede. Na ovom mestu se nailazi na gornju paratiroidnu žlezdu koja je najčešće smeštena u samoj kapsuli a nekada i delimično obuhvaćena tiroidnim tkivom. Nepažljivom preparacijom u ovom prostoru je moguća povreda gornje paratiroidne žlezde ili akcidentalna resekcija iste.

Vaskularizacija tiroidne žlezde

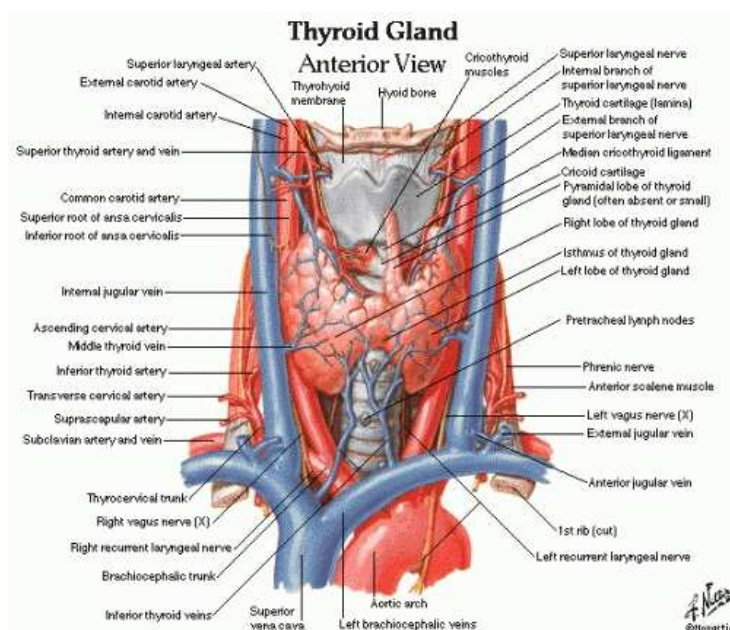
Vaskularizaciju svakog lobusa tiroidne žlezde obezbeđuju gornja i donja tiroidna arterija.

1. Gornja tiroidna arterija je prva grana a. carotis externe, odvaja se u visini velikog roga podjezične kosti, a u njoj neposrednoj blizini je gornji laringealni živac.

2. Donja tiroidna arterija se odvaja od kratkog tirocervikalnog trunkusa, grane potključne arterije. U neposrednoj blizini stablo donje tiroine arterije ili njene grane se ukrštaju sa n. recurrens-om. U prečniku od 2cm od tačke ukrštanja nalaze se, u većini slučajeva, paratiroidne žlezde (mesto moguće povrede).
3. A. thyroidea ima je varijabilna grana. Potiče iz luka aorte ili a. anonymae i ulazi u štitnu žlezdu sa donje strane.

Venski protok je vrlo razvijen. Drenažu obezbeđuju gornja, srednja i donja tiroidna vena.

1. Gornja tiroidna vena drenira gornju polovinu lobusa i uliva se u duboku jugularnu venu.
2. Srednja tiroidna vena se uliva direktno u duboku jugularnu venu.
3. Donje tiroidne vene (obično ih ima tri), dreniraju donju polovinu lobusa i ulivaju se u odgovarajuće brahiocefalične trunkuse. Nekada se donji venski tiroidni sudovi spajaju u zajedničko stablo (v. thyroidea impar) koja se uliva u venu anonimu.



Slika1. Topografska anatomija štitaste žlezde (www.surgicalnotes.co.uk)

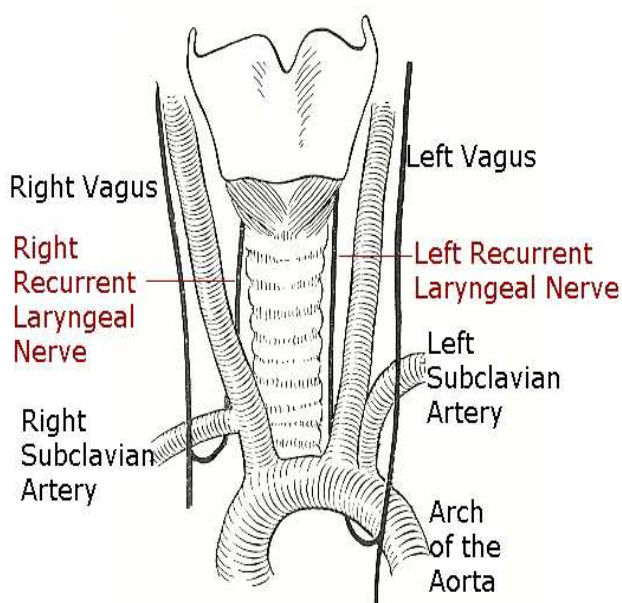
Nervna inervacija

N. laryngeus superior je mešoviti živac, koji se odvaja od vagusa u visini ganglion nodosuma, prati stablo gornje tiroidne arterije. Deli se na dve grane: ramus internus i ramus externus.

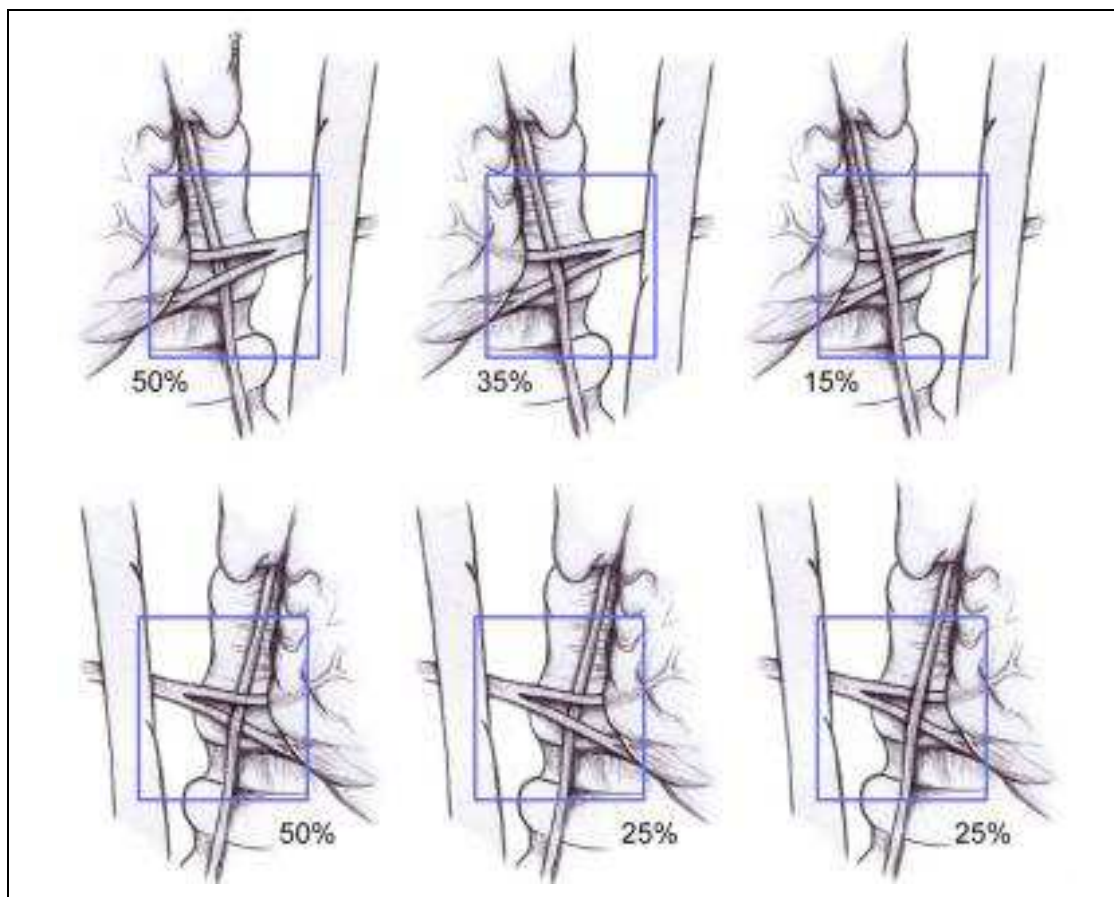
R. internus obezbedjuje senzitivnu inervaciju sluzokože gornjeg sprata larinksa i epiglotisa. Intralaringealno se nastomozira sa senzitivnom granom n. recurrensa (Galenova anastomoza). Lezija ove grane dovodi do poremećaja akta gutanja.

R. externus je motorna grana i inerviše krikotiroidni mišić koji je po svojoj funkciji tenzor plicae vocalis. Lezija ove grane dovodi do gubitka sposobnosti produkcije visokih tonova i bržeg zamaranja pri govoru. R. externus je nekada položen neposredno uz gornju tiroidnu arteriju ili se provlači između njenih grana gde je izložen povredi.

N. laryngeus inferior (n. recurrens) (Slike 2,3,4), je takodje mešoviti nerv koji obezbedjuje motornu inervaciju svim unutrašnjim mišićima larinksa i daje grančice za traheju i ezofagus. Na desnoj strani se n. recurrens odvaja od vagusa. Na levoj strani je nerv za oko 10cm duži od desnog, debljeg promera vlakana. Osnovna uloga laringealnih nerava je motorna inervacija intralaringealnih pokretača glasnih žica (fonacija, kašalj i prolaz vazduha u pluća pri disanju).



Slika 2: N recurrens (www.ghorayeb.com)



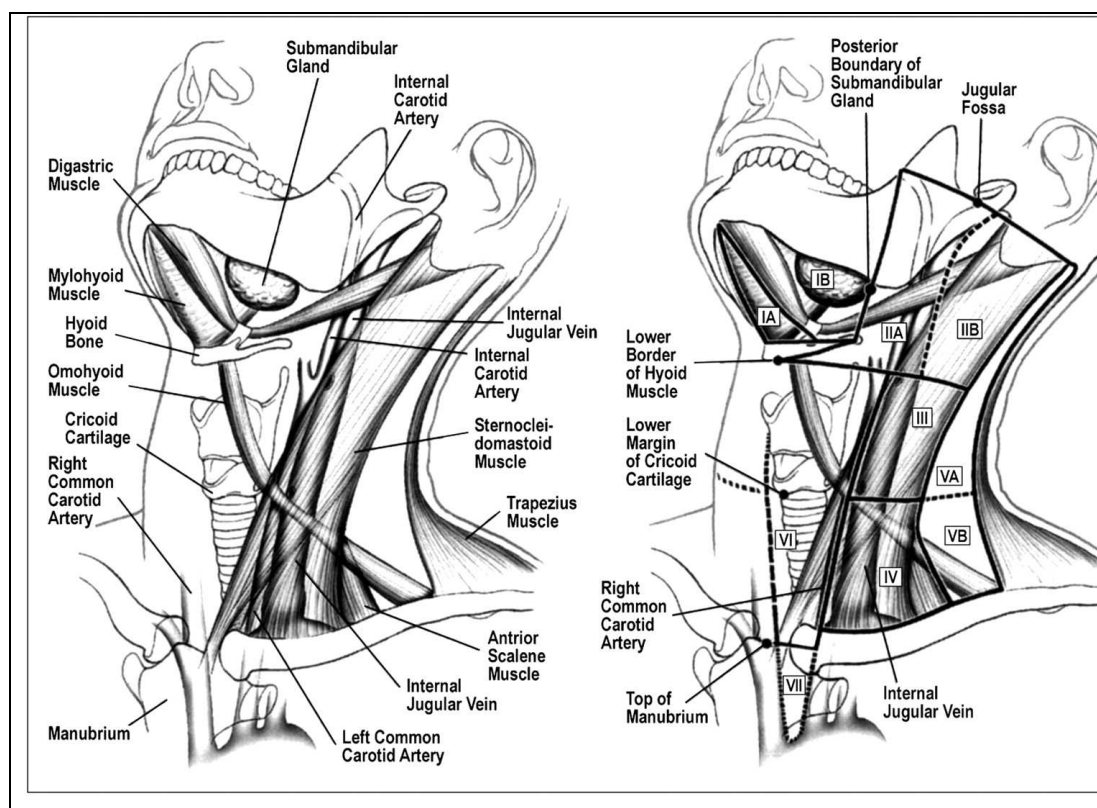
Slika 3: Toporafska anatomija n. recurrensa i donje tiroidne arterije
(www.emedicine.medscape.com)

Limfna drenaža

Limfna drenaža je vrlo razvijena. Prema svom položaju limfni nodusi u visceralnom prostoru vrata se označavaju kao periglandularni, prelaringealni, pretrahealni, paratrahealni, traheoezofagealni i paralaringealni [39]. Ovi limfni nodusi se označavaju kao nodusi primarne tiroidne limfne drenaže (Slika 4).

3.2 Paratiroidne žlezde

Paratiroidne žlezde su u neposrednom odnosu sa tiroidnom žlezdom, nalaze se često u samoj tiroidnoj kapsuli, vaskularizacija im je praktično zajednička i često dolazi iz same tiroidne kapsule [40,41]. Mala veličina, nekonstantan broj i položaj predstavlja delikatan problem u tiroidnoj hirurgiji, te ove žlezde stoga u toku operacije nije lako prepoznati i sačuvati.



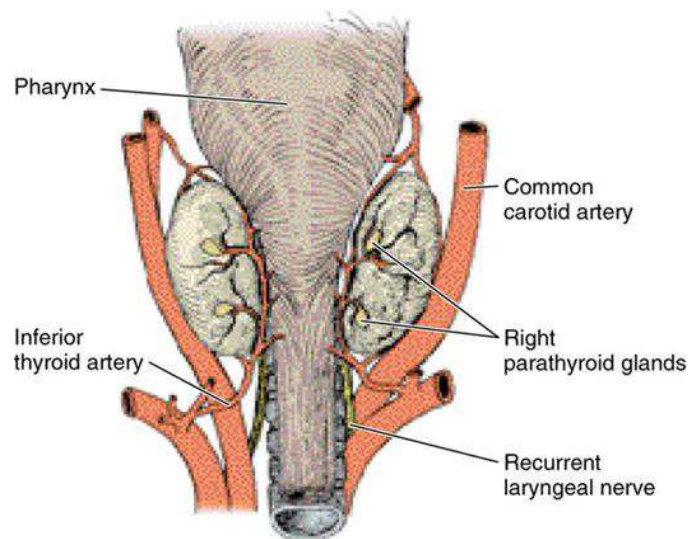
Slika 4: Limfna drenaža vrata (www.tech.snmjournals.org)

Normalno se uzima da čovek ima najmanje 4 paratiroidne žlezde. Ne treba računati na manje od 4 žlezde. Može postojati anomalija u smislu fuzije dve žlezde u jednu, pri čemu će izgled, veličina i masa ovih žlezdi da bude uvećana. Ipak, precobrojne paratiroidne žlezde su znatno češće i variraju od 5% do 20%.

Gornji par tiroidnih žlezdi je postavljen po pravilu dublje na zadnje-unutrašnjoj strani kapsule tiroidnog lobusa, obično iznad tačke ukrštanja n. recurrensa i gornje tiroidne arterije.

Donji par se nalazi u visini ili ispod mesta ukrštanja n. recurrensa i donje tiroidne arterije na bočnom delu donjeg pola tiroidnog lobusa. U odnosu na gornje, donje paratiroidne žlezde su postavljene površnije i po pravilu su ispred n. recurrensa. Ektopično postavljene paratiroidne žlezde su izložene lezijama pri standardnim operacijama štitne žlezde pogotovu kada se radi o intratiroidnom položaju.

Težina zdrave paratiroidne žlezde varira od 30 do 60mg, a prosečno oko 40mg (ukupna težina ne prelazi 220mg). Ovalnog su oblika, dimenzija 5x3x1,5mm. Kod mlađjih osoba imaju boju mahagonija dok kod starijih postaju svetlije zbog nakupljanja masnog tkiva (Slika 5).



Slika 5: Anatomija paratiroidnih žlezdi (www.intranet.tdmu.edu.ua)

Vaskularizacija paratiroidne žlezde

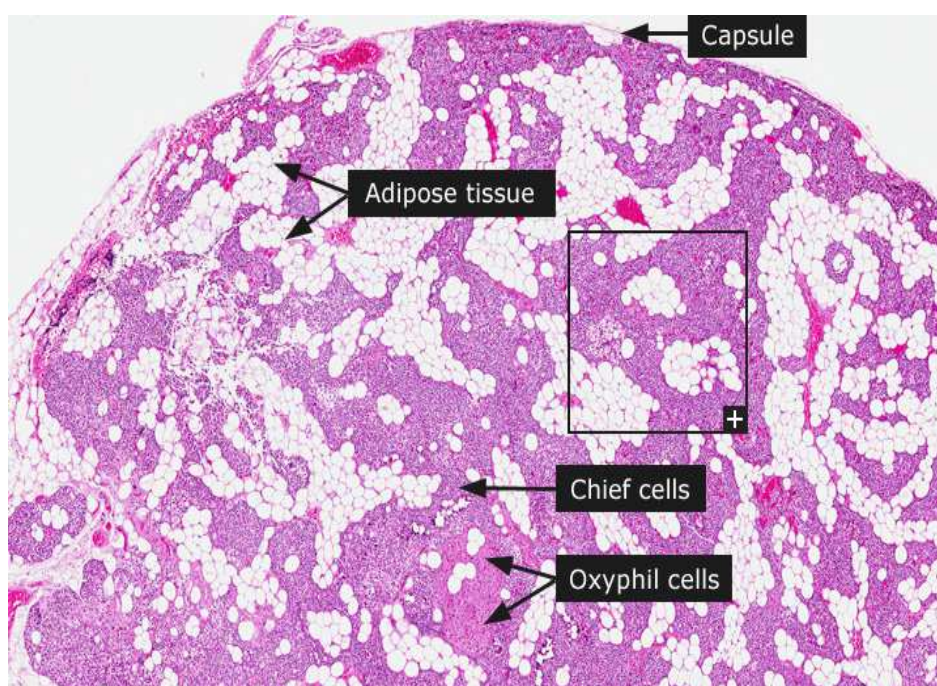
Arterijsku vaskularizaciju najčešće obezbeđuje donja tiroidna arterija i to za donje paratiroidne žlezde skoro uvek (i do 85%), dok za gornje sama ili preko anastomoze sa gornjom tiroidnom arterijom.

Dokazano je međjutim da i sitne arterije iz kapsule tiroidne žlezde nekada obezbeđuju ishranu paratiroidnim žlezdama. Arterija za donju paratiroidnu žlezdu je po pravilu duža zbog njenog anatomskeg položaja paratiroidnih žlezda, pa je samim tim više izložena operativnoj leziji.

Venska drenaža se obezbeđuje preko paratiroidnih vena koje se ulivaju u venske plexuse u kapsuli tiroidne žlezde. Iz gornjih paratiroidnih žlezda krv se drenira preko srednje ili gornjih tiroidnih vena u duboke jugularne vene. Iz donjih paratiroidnih žlezda venska krv se drenira preko donjih tiroidnih vena u v. anonimu, bilo direktno ili preko zajedničkog venskog stabla (truncus venosus impar). Poznavanje venske drenaže je veoma važno radi očuvanja vitalnosti paratiroidnog tkiva iz razloga što potpuni prekid venske drenaže dovodi do venske staze i nastanka venskog infarkta.

4. HISTOLOGIJA PARATIROIDNIH ŽLEZDI

Paratiroidna žlezda je obavijena tankom kapsulom koja je u potpunosti odvaja od okolnog tkiva. Osnovu čini stroma sa masnim ćelijama i parenhim koji je sačinjen od funkcionalno aktivnih epitelnih paratiroidnih ćelija. Osnovnu masu čine glavne ćelije. Posle adolescencije procenat masnih ćelija se postepeno uvećava. Oksifilne ćelije, kojih u dečijem uzrastu nema, pojavljuju se kasnije putem transformacije glavnih ćelija (Slika 6). Raspored parenhimskih ćelija je varijabilan.



Slika 6: Histologija paratiroidnih žlezdi - humane paratiroidne oksifilne ćelije
(www.proteinatlas.org)

5. FIZIOLOGIJA PARATIROIDNIH ŽLEZDI

Osnovna uloga paratiroidnih žlezdi predstavlja lučenje polipeptida - paratiroidnog hormona (PTH), koji zajedno sa metabolitom vitamina D i kalcitoninom parafolikularnih ćelija tiroidne žlezde ima ključnu ulogu u homeostazi kalcijuma u organizmu (Slika 7). Pored kalcijuma utiče ujedno i na metabolizam fosfata, magnezijuma i drugih elektrolita.

Kalcijum kao dvovalentni jon (Ca^{++}) ima važnu ulogu u neuromuskularnoj funkciji, kontrakciji miokarda, srčanom radu, aktivaciji i stabilizaciji ćelijske membrane, ostvarivanju efekta hormona na ciljne ćelije, neophodan je za koagulaciju krvi i druge enzimske efekte. Oko 48% kalcijuma čini jonizovani kalcijum, koji je odgovoran za skoro sve fiziološke učinke kalcijuma u ćeliji i van nje [42]. Ako je eksterni bilans kalcijuma poremećen, uključuju se kontrolni mehanizmi. U slučaju hipokalcemije dolazi do pojačane sinteze i lučenja PTH: pojačanom resorpcijom kalcijuma u bubrezima, pojačanom mobilizacijom kalcijuma iz kostiju i stimulacijom α -hidroksilaze i povećanom produkcijom aktivnog vitamina D, koji sa svoje strane pojačava resorpciju kalcijuma iz digestivnog trakta. Porast koncentracije u serumu izaziva obrnut efekat. Normalne vrednosti kalcijuma u krvi iznose 2,15-2,55 mmol/l.

Paratiroidni hormon je po svojoj strukturi polipeptid sastavljen od 84 aminokiseline. Gen odgovoran za sintezu PTH mapiran je na kratkom kraju 11. hromozoma. Poluživot novonastalog PTH je kratak, 2-5 min., i najvećim delom se razgrađuje u Kupferovim ćelijama jetre. Deo se pak vezuje za receptore ciljnih ćelija u bubrezima i kostima, gde i ostvaruje svoje fiziološko delovanje [43]. Kontrola sinteze, deponovanja, intracelularne razgradnje i oslobađanja u krvotok PTH, odvija se pod uticajem složenih mehanizama. Glavnu ulogu ima koncentracija kalcijuma, koju zdrave paratiroidne ćelije vrlo precizno detektuju preko senzora za kalcijum koji se nalazi na membrani i funkcioniše po receptorskom mehanizmu [44]. Smanjenje koncentracije jonizovanog kalcijuma u tkivnoj tečnosti stimuliše produkciju PTH i obrnuto. Kalcijum na taj način aktivira i inhibira sintezu PTH na određenom nivou koji se označava kao prag ili „set point“ po principu negativne povratne sprege.

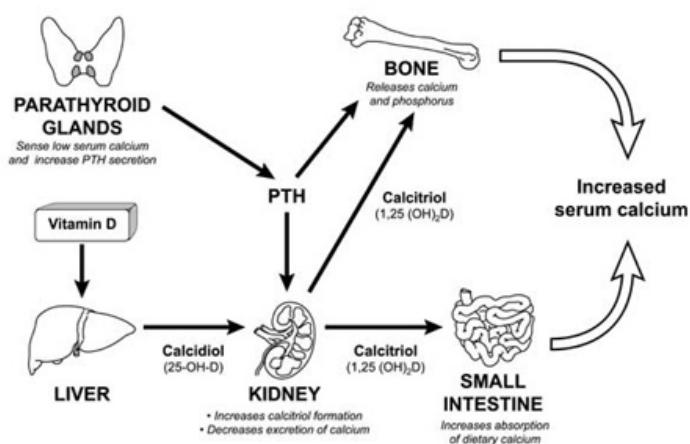
Osim kalcemije, na aktivnost paratiroidnih ćelija ima uticaja sadržaj fosfata i aktivni metabolit vitamina D, dihidrokalciferol. Fiziološko dejstvo PTH ostvaruje vezivanjem za ciljne ćelije u bubrezima, kostima, ali i u leukocitima, fibroblastima i ćelijama glatkih mišića. Normalne vrednosti PTH u krvi iznose 15-65 pg/ml.

Povećana koncentracija kalcitriola (dihidroksivitamina D) deluje tako što suprimuje sintezu PTH dok kalcitonin ima antihiperkalcemijsko delovanje i inhibiše resorpciju i oslobađanje kalcijuma iz kostiju (totalna i subtotalna tiroidektomija samim tim dovodi do uklanjanja navedenih parafolikularnih ćelija i posledičnog gubitka supresije resorpcije i oslobađanja kalcijuma iz kostiju pri čemu dolazi do porasta koncentracije kalcijuma u krvi).

Intaktni PTH (iPTH) veoma brzo nestaje iz cirkulacije, sa kratkim vremenom poluživota od oko 2-5 minuta. Odstranjivanje ovoga hormona iz krvi se u najvećoj meri odvija u Kupffer-ovim ćelijama jetre (60-70%), zatim u bubrezima (20-30%), a u znatno manjoj meri i u ostalim organima [45, 46]. Ovako brzo uklanjanje aktivnog PTH iz krvi osigurava da je koncentracija hormona koja je dostupna receptorima u ciljnim tkivima isključivo zavisna od brzine sekrecije PTH od strane paratiroidnih žlezda.

Sam PTH se deli u tri različite molekularne forme: intaktni PTH (iPTH) i nekoliko manjih fragmenata koji uključuju aminoacidni ili N-terminalni deo, srednji region ili srednji molekul i karboksilni ili C-terminalni deo.

Prilikom metabolizma (proteolize) PTH dolazi do nakupljanja u cirkulaciji brojnih fragmenata PTH molekula, amino i karboksi - terminalnih peptida. Ovi fragmenti čine polovinu, a u nekim slučajevima, pre svega kod pacijenata koji boluju od sekundarnog hiperparatiroidizma, i značajno veći procenat imunoreaktivnog PTH u cirkulaciji [46]. Metabolizam ovih fragmenata zavisi od bubrežne funkcije, tako da dolazi do njihovog značajnog nakupljanja u krvi pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.



Slika 7: Homeostaza kalcijuma (www.jyi.org)

6. EPIDEMIOLOGIJA NASTANKA HIPOKALCEMIJE KOD PACIJENATA PODVRGNUTIM OPERACIJAMA ŠTITASTE ŽLEZDE

Broj pacijenata koji postoperativno razvijaju hipokalcemiju se razlikuje u različitim istraživanjima, u zavisnosti od vreme uzorkovanja krvi, preoperativnog nivoa paratiroidnog hormona, nivoa jonizovanog i ukupnog kalcijuma u krvi, koncentracije fosfora i magnezijuma ali i opsega hirurške intervencije [47-49].

U radu AlQahtani-ja na seriji od 149 pacijenata je hipokalcemija biohemijski dijagnostikovana na nivou jonizovanog kalcijuma u 25,7% pacijenata nakon 24h od tiroidektomije [47]. Vreme uzimanja uzoraka PTH ima prediktivnu ulogu u proceni hipokalcemije, a primena testa omogućava ranu primenu kalcitriola u cilju prevencije hipokalcemije.

U radu Carter-a sa saradnicima, na seriji od 620 pacijenata je prikazano da je 10,2% pacijenata razvilo biohemijsku hipokalcemiju, dok je 3,9% pacijenata razvilo i simptomatsku hipokalcemiju. Simptomatska grupa pacijenata je zahtevala primenu kalcitriola u cilju biohemijske korekcije kalcijuma ali i otklanjanja simptoma [48].

U radu Sebastian-a sa sar. simptomatska hipokalcemija se javila u 8%, dok je Trousseau-ov znak bio pozitivan kod 23% pacijenata na seriji od 103 pacijenata. Prisustvo hipokalcemije zajedno sa hipomagnezijemijom je bilo prisutno kod 16% pacijenata. Promene u PTH uzorkovane 10 minuta nakon tiroidektomije su bile senzitivne u proceni nastanka simptomatske hipokalcemije. [49].

Preoperativna priprema pacijenata preparatima kalcijum-karbonata i vitamina D, takodje ima uticaja na nastanak postoperativne hipokalcemije. U radu Nemade sa sar. [50], na seriji od 48 pacijenata, simptomatska hipokalcemija se razvila u 41,67% pacijenata u grupi koja je preoperativno dobijala preparate kalcijum-karbonata i u 12,5% pacijenata u grupi koja je dobijala preparate kalcijum-karbonata i vitamina D preoperativno. Tretman oralnim kalcijumom u vidu kalcijum-karbonata i vitamina D jednu nedelju preoperativno ima preventivni efekat na nastanak postoperativne hipokalcemije.

U radu Lang-a sa sar. na seriji od 281 pacijenta sa totalnom tiroidektomijom 31,2% pacijenata je zahtevalo nadoknadu kalcijuma. 14 pacijenata (5%) je zahtevalo nadoknadu samo kalcijuma, dok je 23 pacijenta (8,2%) zahtevalo nadoknadu i kalcijuma i kalcitriola (vitamina D). Studija nije pokazala značajnost preoperativne koncentracije vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), dok je vrednost PTH kao i autotransplantacija paratiroidnih žlezdi bila značajan faktor nastanka postoperativne hipokalcemije [51].

Opseg hirurške intervencije takodje ima uticaja na učestalost nastanka postoperativne hipokalcemije. Haluk sa sar. [52] je pokazao da totalna tiroidektomija nosi 33 puta veći rizik za nastanak hipokalcemije (8 puta veći za nastanak umerene i 27 puta veći za nastanak ozbiljne hipokalcemije) u odnosu na „near totalnu tiroidektomiju”.

Na seriji od 304 tiroidektomija, Salem sa sar. detektuje blagu i značajnu hipokalcemiju, nastalu kod 22,4% odnosno kod 29,9% pacijenata. Nastanak značajne hipokalcemije je bio povezan sa postoperativnom niskom koncentracijom PTH, koja je uzeta kao prediktor za nastanak postoperativne hipokalcemije [53].

Ispitujući preoperativno vrednosti vitamina D, Mayank sa sar. je na seriji od 35 pacijenata našao da pacijenti sa vrednostima vitamina D <20ng/ml razvijaju ranu postoperativnu hipokalcemiju, ističući značaj vitamin D deficijencije za nastanak postoperativne hipokalcemije [54], dok je Diez sa sar. je na seriji od 113 pacijenata pokazao da se hipokalcemija kao komplikacija javila kod 38,9% pacijenata. Preoperativni nivo vitamina D je bio znatno viši u grupi pacijenata sa normalnim vrednostima postoperativnog kalcijuma. Nivo PTH je bio komplementaran sa vitaminom D, odnosno vrednosti vitamina D i PTH su imale prognostički karakter za nastanak postoperativne hipokalcemije [55].

U radu Jin-a sa sar. na seriji od 108 pacijenata, čak 46% je imalo simptome hipokalcemije. Uzorkovani PTH je bio u korelaciji sa hipokalcemijom i može se smatrati prediktorom za vrednosti niže od 10,6mg/dl, 6 časova nakon tiroidektomije [56].

Na seriji od 196 pacijenata Ozogul sa sar. je našao da se prolazna hipokalcemija javila kod 24% operisanih. Kontrola kalcijuma je vršena unutar 24 časa od tiroidektomije, dok su za nastanak hipokalcemije bili odgovorni introoperativna povreda paratiroidnih žlezdi, veličina nodusa u štitastoj žlezdi kao i vitamin-D deficijencija [57].

U radu Gonzales-a na seriji od 254 tiroidektomija prolazna hipokalcemija se javila u 29,1%, dok je trajna hipokalcemija bila prisutna kod 4,7% pacijenata. Pacijenti sa Graves-Basedow-ljevom bolešću su razvili hipokalcemiju u čak 50% [58].

U radu Tedici-ja sa sar. na seriji od 100 pacijenata ukupno 50% pacijenata je razvilo hipokalcemiju postoperativno (24 simptomatski oblik a 26 bilo asimptomatsko) [59].

U studiji Patricio-a sa sar. (493 pacijenata) hipokalcemija je otkrivena biohemijski kod 50%, odnosno 14% je imalo kliničke znake za hipokalcemiju (retrospektivna studija). Prospektivno je 15% pacijenata imalo simptome. Tretirani su oralnim preparatima kalcijuma i kalcitriolom [60].

U radu Vanderlei-a na seriji od 40 pacijenata simptomatska hipokalcemija kao komplikacija se razvila kod 16 pacijenata. Pacijenti sa simptomima su imali značajniji pad nivoa PTH. Vrednost PTH od 12,1ng/l i pad nivoa PTH predstavljaju pouzdan prediktor za nastanak simptomatske hipokalcemije nakon totalne tiroidektomije [61].

Cayo sa sar. je na seriji od 143 pacijenta pokazao da se prolazna hipokalcemija javila kod 10% pacijenata. PTH je uzorkovan nakon 24h. Vrednosti PTH <10pg/ml precizno identifikuju pacijente sa rizikom za nastanak postoperativne hipokalcemije [62].

Sousa sa sar. na seriji od 333 pacijenta kod kojih je uradjena totalna tiroidektomija je našao da je incidenca za nastanak privremene hipokalcemije bila 40,8%, dok se trajni hipoparatiroidizam javio kod 14 pacijenata (4,2%) [63].

U radu Aluffi-ja sa sar. na seriji od 67 pacijenata, prolazna hipokalcemija se javila kod 43,3% pacijenata. Definitivni hipoparatiroidizam se javio kod 8 pacijenata ili 8%. Faktor rizika je predstavljala vrednost kalcijuma manja od 7,5mg/dl [64].

U radu Kim-a sa sar. na seriji od 112 pacijenata, od 65 hipokalcemičnih pacijenata 72,5% je razvilo i simptomatsku i biohemijsku hipokalcemiju. Uzorkovanje PTH i jonizovanog serumskog kalcijuma nakon 24h je imalo prediktivnu ulogu za nastanak postoperativne hipokalcemije [65].

U radu Ambe-a sa sar. na seriji od 305 pacijenata je ustanovljeno da se prolazna hipokalcemija javila kod 15,4% odnosno 19,4% pacijenata, dok se trajna hipokalcemija javila kod 3,8% odnosno 2,9% pacijenata u zavisnosti od dužine trajanja operacije. Operativno vreme veće od 120min. nije uzeto kao faktor rizika [66].

Salvatore sa sar. je na seriji od 200 pacijenata sa totalnom tiroidektomijom pokazao da se simptomatska hipokalcemija javila kod svega 9,5% pacijenata, dok se laboratorijska hipokalcemija razvila kod 18%. Rizik za nastanak postoperativne hipokalcemije je bio 20 puta veći kod pacijenata starijih od 50 godina [67].

Pfleiderer sa sar. na seriji od 162 pacijenta je objavio da je privremena hipokalcemija nastala kod 43% pacijenata, dok se trajna javila kod 5%. Serumski kalcijum meren 6 sati nakon hirurške intervencije i prvog dana nakon hirurške intervencije može biti uzet kao prediktivan faktor za nastanak hipokalcemije [68].

Uzevši u obzir obimnu literaturu, incidenca postoperativne hipokalcemije se kreće se od nekoliko procenata (3,5%) pa čak do 72,5% u zavisnosti da li se radi o prolaznoj ili trajnoj hipokalcemiji. Incidenca je zavisna i usko povezana sa tipom hirurške intervencije, prethodnom pripremom pacijenata, vremenom uzorkovanja serumskog kalcijuma i vitamina D kao i patohistološkom dijagnozom (hipertireoze).

7. ETIOPATOGENEZA NASTANKA HIPOKALCEMIJE KOD PACIJENATA PODVRGNUTIM OPERACIJAMA ŠTITASTE ŽLEZDE

Razlozi za nastanak postoperativne hipokalcemije su višestruki i kompleksni. Više pojedinačnih ili udruženih uzroka mogu da dovedu do ove komplikacije koja je ponekad i veoma ozbiljna, pogotovu onda kada se ne sagleda na vreme i na nju ne reaguje adekvatno.

Preoperativna hipokalcemija, hipovitaminoza vitamina D, neprepoznati hiperparatiroidizam koji postoperativno može da dovede do nastanka tzv. „sindroma gladnih kostiju“ i posledičnog vraćanja kalcijuma u kosti (hipokalcemije) kao i preoperativni hiperparatiroidizam, samo su neki od razloga za nastanak postoperativne hipokalcemije.

Intraoperativna povreda paratiroidnih žlezdi, jatrogena ekstripacija istih zbog neprepoznavanja, nemogućnošću prezervacije zbog blizine tumora ili nemogućnosti prepoznavanja zbog atipične intratiroidne lokalizacije, takodje je jedan od uzroka. Takodje, i nekroza autotransplantirane paratiroidne žlezde (žlezdi) može biti uzrok postoperativnog hipoparatiroidizma i postoperativne prolazne ili trajne hipokalcemije.

Poremećaj vaskularizacije (uglavnom su vaskularizovane od donje tiroidne arterije i do 85%, a od gornje u preostalih 15%), podvezivanje donje tiroidne arterije ili venska staza, može dovesti do nekroze istih i posledičnog hipoparatiroidizma.

William Halsted je davnih godina gledajući dvojicu briljantnih hirurga Theodora Billrotha i Theodora Kochera lepo uočio da hirurška tehnika itekako ima veze sa komplikacijama odnosno, između ostalog, sa nastankom hipokalcemije.

Dok se kod Kocher-ovih pacijenata kao komplikacija uglavnom javljao postoperativni miksedom, Billroth je uglavnom imao problem sa tetanijom. Halsted je sagledavajući operativne tehnike ovih dvojice hirurga došao do zaključka da „Kocher koji je bio krajnje uredan i precizan, operiše manirom bez krvarenja, pažljivo odstranjuje celu štitastu žlezdu pri čemu pravi minimalno oštećenje tkiva izvan kapsule dok Billroth koji operiše dosta brže, obraća manje pažnje na tkivo i na krvarenje“. Stoga je bilo lako moguće da Billroth u svom radu odstrani paratiroidne žlezde ili im poremeti snabdevanje krvlju i dovede do postoperativne tetanije ali i da ostavi deo štitaste žlezde i izbegne tešku hipotireozu i postoperativni miksedom.

Kocher je sa druge strane uspevao da svojim „minucioznim“ radom ostavi paratiroidne žlezde i izbegne tetaniju ali je u svojoj preciznosti odstranjivao celu štitastu žlezdu i kao komplikaciju imao tešku hipotireozu i miksedom“.

Istraživanja iz oblasti postoperativne hipokalcemije hirurgije štitaste žlezde vode početak krajem prošlog veka. Kako je poluživot paratiroidnog hormona kratak (do 5min), onda i merenje ovog hormona neposredno posle operacije ali i kasnije u različitim vremenskim intervalima ima značaja u proceni nastanka postoperativnog hipoparatiroidizma i nastanka postoperativne hipokalcemije.

George Irvin je sa saradnicima, 1993. god. ispitivao tzv. „brzi parathormon“ na seriji od 63 pacijenta kod kojih je dijagnostikovao primarni hiperparatiroidizam, u cilju procene adekvatnosti operacije, odnosno postoperativnog pada PTH i potvrde da je operacija uspešno obavljena. Vršena su uzorkovanja PTH nakon 10 min. od operacije i upoređivana njegova vrednost sa preoperativnom. Pad vrednosti PTH se izračunavao kao odnos preoperativne i postoperativne vrednosti izražene u procentima [69]. Dobijeni PTH je imao veliku prediktivnu vrednost u smislu procene za eventualno dalje traženje paratiroidnih žlezdi u slučaju uklanjanja one koja nije uvećana.

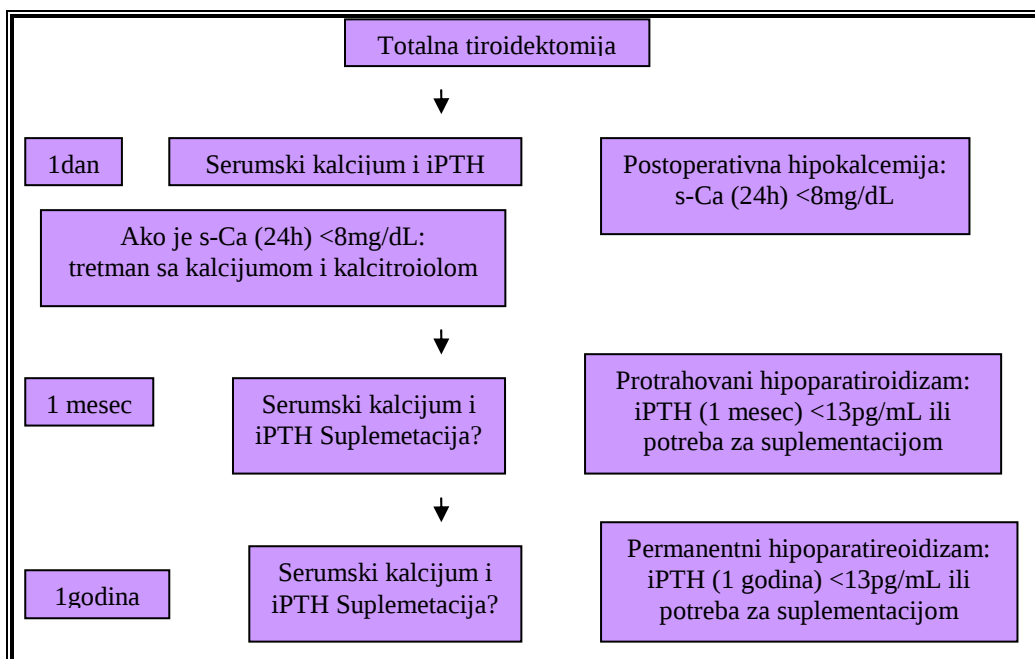
Ovakvo odredjivanje „brzog PTH“ je dalo ideju da se ovakvo ispitivanje može primeniti i u hirurgiji štitaste žlezde u cilju procene eventualnog nastanka postoperativnog hipoparatiroidizma i posledične hipokalcemije.

U radu Lorente-Poch sa sar. [70] izvršena je podela postoperativnog hipoparatiroidizma (postoperativne hipokalcemije) u tri grupe. Prva grupa se vodi kao postoperativna hipokalcemija (prvi postoperativni dan) i podrazumeva nivo serumskog kalcijuma manji od 8mg/dl kao i suplemetaciju kalcijuma i vitamina D. Druga grupa je protrahovani hipoparatiroidizam (1 mesec nakon operacije) i podrazumeva intaktni PTH manji od 13pg/ml ili suplementaciju kalcijuma i vitamina D, dok treća grupa podrazumeva trajni hipoparatiroidizam (1 godina od operacije) i takodje podrazumeva intaktni PTH manji od 13pg/ml ili suplementaciju kalcijuma i vitamina D (Slika 8).

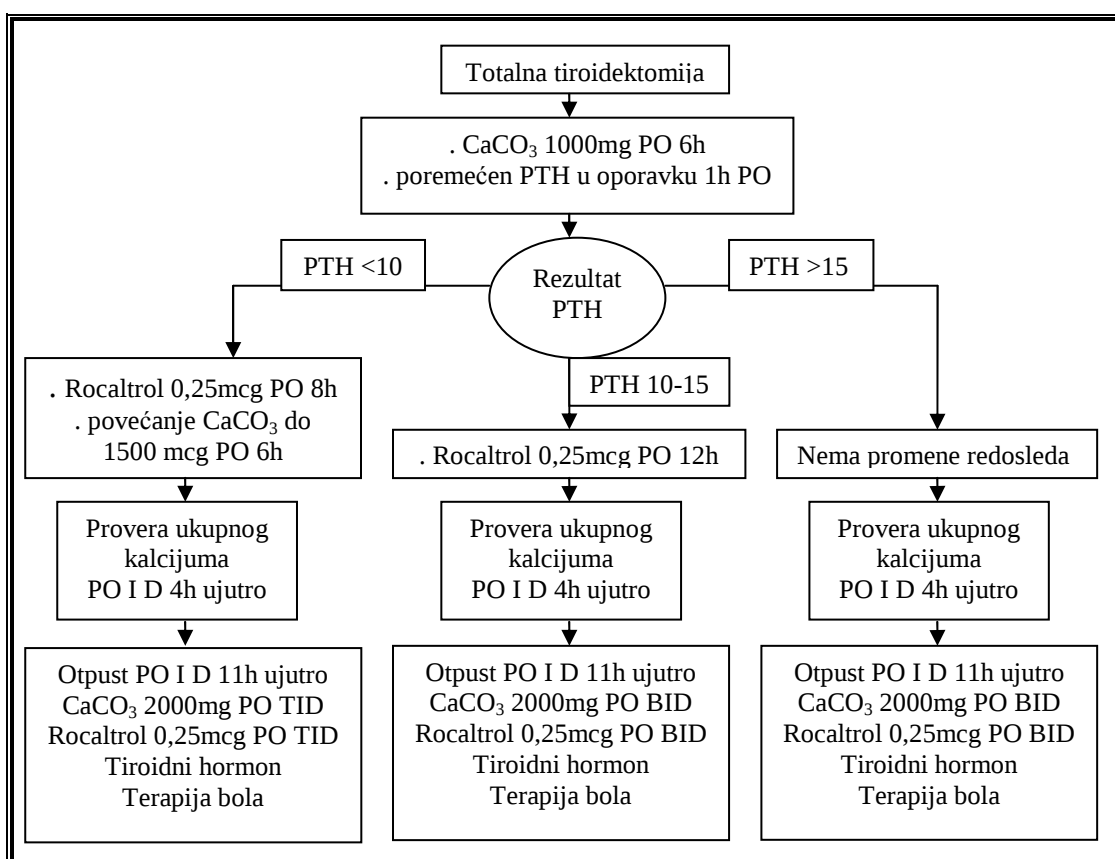
U situaciji kada je iPTH detektabilan, sve paratiroidne žlezde ostaju u statusu „in situ“, visok nivo serumskog kalcijuma ostaje i jedan mesec nakon operacije a sve skupa zajedno povećava verovatnoću oporavka od protrahovanog hipoparatiroidizma.

Trajni hipoparatiroidizam se tretira u skladu sa vrednostima iPTH odnosno serumskog kalcijuma. Aparatiroidizam sa nedetektabilnim iPTH zahteva i vitamin D u terapiji dok je za potrebe hipoparatiroidizma (detektabilni ali subnormalni iPTH) dovoljna nadoknada preparata kalcijuma [71].

James Wiseman [71] je u svom radu predložio algoritam po kome se odredjivanjem ranog postoperativnog PTH i rutinske administracije oralnog kalcijuma redukuje rizik od ozbiljne postoperativne hipokalcemije (Slika 9).



Slika 8. Podela postoperativnog hipoparatiroidizma [70]



Slika 9. Protokol uzorkovanja ranog PTH i administracije oralnog kalcijuma po Wiseman-u [71]

Kako različita stanja mogu imati uticaja na postoperativnu hipokalcemiju i/ili hipoparatiroidizam, ona se pregledom literature mogu prikazati sledećom tabelom:

Preoperativni uzroci

1. Preoperativna hipokalcemija, hipomagnezijemija, hipoalbuminemija i hiperfosfatemija
2. Preoperativna hipovitaminoza vitamina D
3. Prateći preoperativni primarni hiperparatiroidizam sa sindromom „gladnih kostiju”
4. Preoperativni hipoparatiroidizam i pseudohipoparatiroidizam
5. Prethodna autoimuna oboljenja štitaste žlezde - hipertireoza
6. Prateća preoperativna Cushing-ova bolest i hormonski izazvana osteoporoza
7. Prethodne resekcije želuca i creva koje mogu da dovedu do sindroma malapsorpcije
8. Uloga kalcitonina na postoperativnu hipokalcemiju

Intraoperativni uzroci

1. Ekstirpacija paratiroidnih žlezdi zbog neprepoznavanja, nemogućnosti prezervacije (intratiroidna lokalizacija) ili akcidentalno
2. U slučaju autotransplantacije, nekroza autotransplantirane paratiroidne žlezde
3. Poremećaj vaskularizacije vezan za operativnu tehniku (podvezivanje donje tiroidne arterije - ishemijski infarkt ili donje tiroidne vene - venski infarkt)

Postoperativni uzroci

1. Postoperativna hipomagnezijemija, hipoalbuminemija, hiperfosfatemija

Kalcijum u krvi čoveka egzistira u dve forme. Oko jedne polovine kalcijuma u krvi je vezano za tzv. „noseće proteine”, kao što je albumin. Promenom nivoa albumina u krvi, menjaće se i nivo nivoa kalcijuma u istom pravcu. Ove fluktuacije nemaju većeg uticaja na funkcionisanje organizma. Jonizovani kalcijum predstavlja onu drugu polovinu kalcijuma koja je u osnovi biološki aktivna forma. Nije privezan za nosače i pacijent postaje bolestan onda kada koncentracija jonizovanog kalcijuma opadne.

Paratiroidne ćelije su sastavljene od ćelija koje mogu da detektuju količinu jonizovanog kalcijuma u krvi korišćenjem specijalnog proteina koji se zove kalcijum senzor. Kada je nivo kalcijuma nizak, šalje se poruka jedru da poveća ekspresiju gena paratiroidnog hormona (PTH). RNA koja nastaje putem translacije se prevodi u PTH i hormon koji se oslobadja iz paratiroidnih žlezdi se šalje putem krvi u cirkulaciju.

7.1 Preoperativna i postoperativna hipokalcemija, hipomagnezijemija, hipoalbuminemija i hiperfosfatemija

Preoperativna i postoperativna hipokalcemija, hipomagnezijemija, hipoalbuminemija i hiperfosfatemija su samo neki od uzroka za nastanak postoperativne hipokalcemije.

Hipokalcemija (pored ostalih razloga) nastaje kao posledica neadekvatnog unosa kalcijuma u organizam putem hrane, smanjene resorpcije u crevima bilo putem smanjene resorptivne površine (sindrom kratkih creva), bilo putem smanjene resorpcije kod nedostatka vitamina D, bilo kod povećanog izlučivanja kalcijuma putem urina.

Hronična bubrežna oboljenja dovode do povećanja koncentracije fosfora u serumu, kao i do redukcije renalne hidroksilacije 25-hidroksi-vitamina D u 1,25-dihidroksivitamin D. Takodje, smanjena 25-hidroksilacija vitamina D može nastati kod poremećaja rada jetre u insuficijenciji. Smanjenje samog vitamina D može nastati i kao posledica ili smanjenog unosa vitamina D putem hrane ili smanjenog izlaganja UV zracima.

Masivna akutna hiperfosfatemija u stanjima poput rabdomiolize dovodi do hipokalcemije. Hipomagnezijemija koja dovodi do supresije odgovora PTH takodje je odgovorna za hipokalcemiju. Sva stanja kod kojih nastaje hipoalbuminemija dovode i do nastanka hipokalcemije. Određena stanja i lekovi isto tako mogu biti uzrok nastanka hipokalcemije: velike nadoknade citrirane krvi (helacija kalcijuma), osteoblastni tumori, upotreba antikonvulziva, ketokonazola i pentamidina (antiprotozoik, Leishmanioza, Trypanozomijaza).

U radu grupe autora [72] nadjena je konkomitantna (prateća) hipokalcemija zajedno sa hipomagnezijemijom kod 16% pacijenata, na seriji od 103 pacijenta. Merenja PTH su vršena 10 min. od operacije i predstavljaju visoko senzitivni i specifičan faktor za detekciju postoperativne hipokalcemije.

Uprkos širokom polju istraživanja koja potvrđuju uticaj magnezijuma i fosfora na postoperativnu hipokalcemiju grupa autora [73] na seriji od 333 pacijenta je dokazala da ni pad fosfora niti magnezijuma postoperativno prvog dana nakon operacije u poredjenju sa preoperativnim vrednostima, nema statistički značaj u nastanku postoperativne hipokalcemije.

U radu drugih autora [74] je pokazano na seriji od 40 pacijenata da su vrednosti serumskog kalcijuma pre operacije, PTH i pad vrednosti magnezijuma postoperativno 48h od operacije snažni prediktori postoperativne hipokalcemije. Magnezijum igra važnu ulogu u homeostazi kalcijuma preko stimulacije PTH sekrecije i modulacije senzitivnosti PTH receptora.

Preoperativne vrednosti kalcijuma igraju značajnu ulogu u nastanku postoperativne hipokalcemije. Grupa autora je svojim rezultatima [75] pokazala da preoperativne vrednosti kalcijuma imaju uticaj na razvoj postoperativne hipokalcemije. Preoperativna vrednost kalcijuma od 2,27mmol/L predstavlja kritičan prag za ranu profilaktičku suplementaciju kalcijuma.

Sam je sar. [76], došao do rezultata na seriji od 111 pacijenata, da je serumski fosfat pouzdan faktor za procenu nastanka postoperativne hipokalcemije kod pacijenata bez deficijencije vitamina D, kao i za procenu otpusta pacijenata prvog postoperativnog dana kod kojih je uradjena tiroidektomija.

Wilson je sa sar. na svom istraživanju [77] pratio uticaj hipomagnezijemije na nastanak postoperativne hipokalcemije. Hipomagnezijemija je uzeta kao važan faktor za nastanak hipokalcemije uz preporuku kontrole magnezijuma i Ca postoperativno.

U radu Desport-a sa sar. [78] prikazan je slučaj hipokalcemije kod muškarca sa hipofaringealnim karcinomom kod koga totalna paratiroidektomija nije zabeležena kao komplikacija. Sama administracija kalcijuma nije dala rezultate, te je u terapiju uključen i magnezijum sulfat koji je doveo do nestanka simptoma.

U radu Garrahy-eja sa sar. [79], na seriji od 201 pacijenta, rezultati su pokazali da je hipomagnezijemija značajno povezana sa hipokalcemijom i permanentnim hipoparatiroidizmom nakon totalne tiroidektomije.

7.2 Hipovitaminoza vitamina D

Hipovitaminoza vitamina D je takodje važan faktor u nastanku postoperativne hipokalcemije. Efekat smanjene koncentracije vitamina D na koncentraciju kalcijuma je višestruk:

1. Nedovoljna količina vitamina D (kalcitriola) ili $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ima za posledicu smanjenu i otežanu resorpciju kalcijuma iz lumena creva.
2. Osim toga, dolazi do smanjenja inhibitornog efekta kalcitriola na aktivnost paratiroidnih ćelija u sintezi PTH, kao i inhibitorni uticaj na povećanje funkcionalne paratiroidne mase, odnosno, smanjena koncentracija kalcitriola ima za posledicu porast aktivnosti paratiroidnih ćelija na sintezu PTH i povećan uticaj na povećanje proliferacije i hiperplaziju paratiroidnih ćelija.
3. Pored toga, manjak kalcitriola remeti delovanje PTH na kosti u smislu pojačanog oslobađanja kalcijuma iz kostiju.

U radu Kim-a sa sar. [80], na seriji od 267 tiroidektomija zbog tiroidnog karcinoma, hipovitaminoza vitamina D se pokazala kao ozbiljan prediktivni faktor za nastanak hipokalcemije kod pacijenata sa nivoom PTH ispod 15pg/mL. Postoperativna suplementacija vitamina D je obavezna u cilju minimiziranja simptoma hipokalcemije.

U radu Lee-ja sa sar. [81], na seriji od 134 pacijenta kod kojih je procena koncentracije vitamina D vršena preoperativno, rezultati su pokazali da koncentracija vitamina D nema uticaja na procenu nastanka postoperativne hipokalcemije i da rutinski skrining vitamina D ne treba raditi.

Tripathi je sa sar. [82] u svom radu na seriji od 35 pacijenata došao do rezultata da preoperativna hipovitaminoza D (<20ng/mL) dovodi do nastanka postoperativne hipokalcemije i da je odnos pre i postoperativnih vrednosti vitamina D statistički značajan.

Sa druge pak strane, rezultati Nhan-a sa sar. [83], na seriji od 246 tiroidektomija, ukazuju na suprotan efekat. Naime, niske doze vitamina D preoperativno, nemaju uticaja na postoperativnu hipokalcemiju. Šta više, one imaju i protektivni efekat preko nastanka adaptivnih promena paratiroidnih žlezda kao što su hipertrofija, hiperplazija ili sposobnost da sekretuju više hormona sekundarno zbog prolongirane hipovitaminoze vitamina D. Neophodne veće studije radi boljeg razumevanja ovog fenomena.

U prospektivnoj studiji na 113 pacijenata Diez je sa sar. [84] došao do rezultata da deficijencija vitamina D predstavlja rizik za nastanak postoperativne hipokalcemije nakon totalne tiroidektomije kod benignih oboljenja štitaste žlezde. Vitamin D predstavlja nezavisan prognostički faktor sličan određivanju PTH.

Lang je sa svojim saradnicima dao rezultate koji su opet, suprotni, prethodno iznešenim [85]. Rezultati ukazuju na to da niske doze vitamina D ne predstavljaju značajan faktor za postoperativnu hipokalcemiju i ne snižavaju tačnost određivanja brzog PTH kao prediktivnog faktora za nastanak postoperativne hipokalcemije.

U radu Kirkby-Bott-a sa sar. [86], na seriji od 166 tiroidektomija je utvrđeno da postoje značajne razlike u postoperativnoj hipokalcemiji u zavisnosti od koncentracije vitamina D između dve grupe >20ng/ml i <10ng/ml. Nedostatak vitamina D je sa većom verovatnoćom za nastanak postoperativne hipokalcemije.

Erbil je sa sar. na seriji od 200 tiroidektomija [87], došao do rezultata da su poznije starosno doba, tiroidektomija i hipovitaminoza vitamina D povezani sa postoperativnom hipokalcemijom uz preporuku za suplementacijom preparatima kalcijuma i vitaminom D u cilju prevencije hipokalcemije.

Falcone je sa sar. [88], na seriji od 264 tiroidektomija, pokazao da preoperativna vrednost vitamina D nije prediktivna za procenu rizika postoperativne hipokalcemije. Preporuka autora je da se, u slučaju procene, vitamin D ordinira preoperativno kod pacijenata kod kojih se planira totalna tiroidektomija.

Al-Khatib je sa sar. [89], na seriji od 213 pacijenata pokazao da je postoperativna hipokalcemija povezana sa niskom koncentracijom vitamina D. Deficijencija vitamina D manja od 25nmol/l predstavlja nezavistan prognostički faktor za nastanak postoperativne hipokalcemije. Rani tretman ovih pacijenata mogu redukovati morbiditet.

Nasuprot prethodnom radu, na seriji od 121 pacijenta, Griffin je sa sar. [90] došao do rezultata da vitamin D nema značajan efekat na nastanak postoperativne hipokalcemije kod pacijenata sa tiroidektomijom.

Preoperativni primarni hiperparatireoidizam (HPT) sa sindromom „gladnih kostiju”, preoperativni hipoparatireoidizam i pseudohipoparatireoidizam su sledeći važni uzroci koji preoperativno dovode do poremećaja koncentracije kalcijuma sa postoperativnim značajnim implikacijama na hipokalcemiju.

7.3 Primarni hiperparatireoidizam

Primarni hiperparatireoidizam predstavlja oboljenje paratiroidnih žlezdi koje se karakteriše povećanjem mase funkcionalnih paratiroidnih ćelija i poremećajem funkcije u smislu povećanog lučenja paratiroidnog hormona [91,92]. Patofiziološki mehanizam ima za posledicu povećanje koncentracije jonizovanog kalcijuma u krvi, ukupnog kalcijuma u krvi, povećanu kalciuriju i dekalifikaciju kostiju.

Nakon totalne tiroidektomije a u slučaju nastanka nekog od stanja koje će dovesti do hipoparatireoidizma (ekstirpacija paratiroidnih žlezdi, podvezivanje donje tiroidne arterije itd.), kosti koje su pre operacije bile pod snažnim uticajem paratiroidnog hormona (dekalifikacija) sada počinju da vraćaju kalcijum u sebe (kalcifikacija), smanjujući postepeno koncentraciju kalcijuma u krvi, dovodeći do „sindroma gladnih kostiju” [93].

Resorpcija kostiju je veća od formiranja, dolazi do gubitka koštane mase i porasta resorpcije kostiju koja je veća od porasta dodavanja mineralne mase. Takvo stanje će neminovno dovesti do postoperativne hipokalcemije i hiperfosfatemije (ili normofosfatemije) koja ide u pravcu sinteze kostiju i zahtevati njen tretman čak i onda kada nije došlo do bilo kakve traume paratiroidnih žlezdi. Ozbiljnost ovakvog jednog stanja i neprepoznavanje primarnog hiperparatiroidizma pre operacije štitaste žlezde može uzrokovati ozbiljne postoperativne komplikacije. Stoga se javlja neophodnost provere PTH, Ca, jonizovanog Ca i P pre svake operacije štitaste žlezde.

Postoje i **familijarne forme primarnog hiperparatiroidizma** ili tzv. izolovana forma familijarnog hiperparatiroidizma (FHPT) [94]. Češće se nasledjuje u sklopu multiple endokrine neoplazije MEN1 i MEN2.

Posebna forma predstavlja nasledni tip HPT sa tumorima donje vilice i najčešće se javlja kod adolescenata. Tumori donje vilice se kod ovih bolesnika razlikuju od mrkih koštanih tumora kod sporadičnog HPT i imaju karakteristike osifikovanog adenoma [95]. I familijarne forme HPT koje preoperativno idu sa hiperkalcemijom, postoperativno imaju za posledicu hipokalcemiju. Njihovo preoperativno prepoznavanje ide u sklopu genetskog testiranja.

MENI ili Wermerov sindrom je opisan 1954. god i sačinjavaju ga paratiroidni tumori, tumori ostrvaca pankreasa (gastrinomi, insulinomi, glukagonomi, VIP-omi i PP-omi), tumori hipofize (prolaktinomi, TSH, ACTH sekretujuć i afunkcionalni tumori). Promene se javljaju na dugom kraku 11. hromozoma u vidu nedostatka produkcije menina koji je protein tumorski supresor.

MENII ili Sipple-ov sindrom je opisan 1961. god. Ima dva podtipa: MENIIa i MENIIb. Promene se javljaju na 10. hromozomu kao posledica mutacije RET protoonkogena (aktivna produkcija receptora za GDNF - „Glialnih ćelija Derivat Neurotropni Faktor”).

MENIIa je češći i karakterišu ga medularni karcinom, feohromocitom i paratiroidni tumori. MENIIb je bez tumora paratiroidnih žlezda a karakterišu ga medularni karcinom, feohromocitom, marfanoidni habitus, neurinomi na mukozama, kornealna nervna vlakna i megakolon.

7.4 Preoperativni hipoparatiroidizam

Preoperativni hipoparatiroidizam koji preoperativno ide sa hipokalcemijom, postoperativno će takodje ići sa hipokalcemijom. Stanje je utoliko teže ako dodje do hirurške traume paratiroidnih žlezdi. Stoga je neophodno proveriti PTH, Ca, jonizovani Ca i P pre svake operacije štitaste žlezde.

7.5 Pseudohipoparatiroidizam

Pseudohipoparatiroidizam (PHP) predstavlja heterogenu grupu poremećaja koja se karakteriše rezistencijom paratiroidnog (PTH) hormona, pri čemu se paratiroidni hormon luči ali postoji rezistencija ciljnih tkiva na njegovo delovanje. Posledično, u oba slučaja dolazi do smanjene koncentracije kalcijuma u krvi.

PHP se kao nasledni genetski poremećaj deli na sledeće entitete: PHP Ia, PHP Ib, PHP Ic i PHP II.

1. **PHP Ia** se karakteriše rezistencijom PTH i drugih hormona koji stimulišu adenil ciklazu u ciljnim tkivima, poput tiroidnog stimulišućeg hormona (TSH), gonadotropina i releasing hormona rasta (GRHR - growth hormone releasing hormone). Ova hormonalna rezistencija vodi u hipokalcemiju, hiperfosfatemiju, povišene vrednosti PTH, tiroidnu i gonadalnu disfunkciju. Dodatno je tip PHP Ia povezan sa jedinstvenim kliničkim odlikama koje se zbirno nazivaju Albright-ova hereditarna osteodistrofija (AHO). Ove odlike se karakterišu kratkim stasom, okruglim licem, brahidaktilijom, brahimetakarpijom, centripetalnom gojaznošću, subkutanim osifikacijama. Ponekada se javlja i mentalno ili razvojno kašnjenje. Pacijenti sa tipom Ia pokazuju samo 50% aktivnosti $G_s\alpha$ subjedinice [96-100].
2. **PHP Ib** se karakteriše rezistencijom PTH uglavnom u renalnom tkivu i nekolicini drugih tkiva kao što je naprimer tiroidno, ali bez AHO.
3. **PHP Ic** predstavlja najredji oblik, karakteriše se postojanjem AHO, rezistencijom na PTH i drugim hormonima sa normalnom $G_s\alpha$ aktivnošću [101-103].
4. **PHP II** predstavlja oblik kod koga pacijenti imaju hipokalcemiju, hiperfosfatemiju i povećan serumski PTH ali im nedostaju osobine povezane sa AHO [104,105].

PHP tip I se karakteriše redukcijom urinarnog cAMP-a i fosfatne ekskrecije, dok se PHP tip II karakteriše normalnim ekskrecijom urinarnog cAMP-a i redukovanom fosfatnom ekskrecijom. Svi subtipovi su uzrokovani mutacijom (abnormalnošću) stimulatornog G proteina (G_s). Alfa subjedinica - $G_s(G_s\alpha)$ predstavlja signalni protein esencijalan za aktivnost PTH i drugih hormona.

U radu Tachibana sa sar. [106] prikazan je slučaj postoperativne hipokalcemije udružen sa primarnim HPT-om, Graves-ovom bolešću i akromegalijom kod žene stare 54 godina. Dokazan je i MEN1 sindrom. Preoperativno su dijagnostikovane dve uvećane paratiroidne žlezde koje su hirurški odstranjene a postoperativno dolazi do nastanka snažne hipokalcemije uzrokovane „sindromom gladnih kostiju”.

Hipertireoze (Graves-ova bolest), kao i hormonski poremećaji (Cushing-ov sindrom, poremećaj estrogena) dovode do osteoporoze i dekalifikacije kostiju na račun smanjena koštane mase. Postoperativna hipokalcemija nakon tiroidektomije kod ovih stanja može nastati čak i onda kada nije poremećena paratiroidna funkcija.

Mehanizam je isti kao kod sindroma „gladnih kostiju” i uslovljen je vraćanjem kalcijuma u kosti. U tim slučajevima kod poremećaja paratiroidne funkcije stanja hipokalcemije su očekivana, teža i obično prolongirana.

7.6 Hipertireoze i osteoporoza

Štetan efekat hipertiroidizma na skelet je bio poznat znatno pre pojave odgovarajućeg tretmana za hipertiroidizam. U prvom izveštaju koji je bio vezan za hipertiroidna koštana oboljenja 1891. god., von Recklinghausen opisuje promene na dugim kostima izgleda kao da su ih „pojeli crvi“, kod mlade žene koja je umrla od hipertiroidizma [107]. Sa uvođenjem antitiroidnih lekova i radiojoda 1940. god., klinička pojava hipertiroidnog oboljenja kostiju je postala redja.

Merenja gustine kostiju su pokazala, da je gubitak koštane mase čest kod pacijenata sa jasnim hipertireoidizmom i u manjoj meri kod onih sa subkliničkim hipertireoidizmom (nodularna struma ili prekomerna doza tireoidnih hormona).

Tireoidni hormoni direktno stimulišu koštanu resorpciju u kulturi tkiva [108]. Ovakvo dejstvo može biti posredovano nuklearnim trijodtironinskim (T_3) receptorima koji su otkriveni kod pacova, humanim osteoblastičnim ćelijskim linijama [109-111] i u osteoklastima porekla osteoklastoma [111].

Eksperimentalne studije na miševima kod kojih nedostaje ili TR- α ili TR- β receptor ukazuju da je gubitak koštane mase posredovan sa TR- α [112]. Prema tome, tiroidni hormoni mogu da utiču na metabolizam koštanog kalcijuma bilo direktnim delovanjem na osteoklaste, ili uticajem na osteoblaste koji potom deluju na osteoklastnu koštanu resorpciju [113]. Tireostimulišući hormon (TSH) izgleda da takodje može da ima direktan uticaj na formiranje kostiju i koštanu resorpciju, posredovan preko TSH receptora na osteoblastne i osteoklastne prekursore [114]. Medjutim, gubitak koštane mase se pojavljuje nezavisno od nivoa TSH u eksperimentima na miševima kojima nedostaju specifične TR izoforme [112].

Povećanje koncentracije serumskog interleukina (IL-6) kod hipertireoidnih pacijenata može takodje imati ulogu u tiroidnom hormonski-stimulisanom gubitku koštane mase [115]. IL-6 stimuliše osteoklastnu produkciju i može biti efektor delovanja paratiroidnog hormona (PTH) na kosti.

Očigledna hipertireoza je povezana sa ubrzanim remodeliranjem kostiju, smanjenjem gustine kostiju, osteoporozaom i povećanom stopom fraktura. Ove promene su povezane sa negativnim balansom kalcijuma, hiperkalciurijom i hiperkalcemijom.

7.7 Estrogeni i osteoporoza

Ostali uzroci koji dovode do osteoporoze i o kojima treba razmišljati preoperativno pre operacije štitaste žlezde su žene u menopauzi zbog gubitka koštane mase uzrokovane dejstvom seksualnih hormona. Takodje, u tu grupu spadaju i pacijenti na terapiji karcinoma, i to karcinoma dojke i karcinoma prostate. Odredjene navike povećavaju rizik od nastanka osteoporoze. Ispijanje više od 4 kafa dnevno i ispijanje većih količina alkohola povećava rizik od osteoporoze. Kafa, konkretno, povećava izlučivanje kalcijuma putem urina - kalciurija.

Albright, Smith i Richardson su 1941. god. obrazložili da su seksualni hormoni neophodni za sintezu koštanog matriksa i da gubitak estrogena u menopauzi kod žena ili androgena tokom perioda starenja kod muškaraca uzrokuje osteoporoza [116]. Hormoni su počeli potom intenzivno da se koriste u tretmanu osteoporoze, mada mehanizam dejstva i terapijska korist nije sasvim jasna. Estrogeni stimulišu intramedularno formiranje kostiju kod ptica [117], dok je efekat na kosti sisara varijabilan. Eksperimenti su pokazali povećano endostealno stvaranje kod miševa [118], smanjenu endostealnu resorpciju kod pacova [119] i bez specifičnog odgovora na skelet mačaka i štenaca [120].

Mada, ako se pretpostavi defekt u sintezi koštanog matriksa, teško je objasniti zašto ni kastracija ni restrikcija u proteinima ne dovodi do osteoporoze kod eksperimentalnih životinja, mada lako može nastati u slučaju nedostatka kalcijuma [121,122], kod imobilizacije [123], ili administracije kortikosteroida [124]. Studije koje su radjene u cilju ispitivanja koštanog prometa su pokazale da glavni uzrok smanjenja koštane mase kod osteoporoze u ljudi nije u smanjenju formiranja kostiju kako je pretpostavljeno od strane Albright-a i sar. [116] već pre u pojačanoj destrukciji kostiju.

Kvantitativne mikroradiografske studije koštanih biopsija uzoraka osteoporotičnih pacijenata, radjene od strane Jowsey i sar. [125], su pokazale da su koštano-formirajuće površine normalne, dok su koštano-resorbirajuće površine povećane 2-4 puta. Studije radjene obeleženim tetraciklinom su pokazale da se stepen formiranja kostiju na rebrima kod osteoporoze ne razlikuje značajno od onih kod normalnih osoba [126]. Procenjujući stepen resorpcije na rebrima uz pomoć poznavanja stepena brzine formiranja kosti i poroznosti rebara, Wu, Jett i Frost [127] su našli da postoji apsolutni porast u stopi endostealne resorpcije, mada je nadjeno da je stepen intrakortikalne resorpcije manji od normalnog. Studije sa koštanim izotopima-tragačima su pokazale da je mineralno nagomilavanje u skeletu normalno ili smanjeno u proporciji sa smanjenjem skeletne mase [128-132].

Pojedini autori navode da je povezanost osteoporoze i menopauze uglavnom slučajna. Autopsijske studije su nedvosmisleno pokazale da se maksimalna koštana masa postiže između 20 i 40 godina života kod oba pola, i potom dolazi do progresivne koštane atrofije koja počinje premenopauzalno kod žena i koreliše linearno sa uzrastom [133-135]. Kliničke i in vivo denzitometrijske studije su pak dale konfliktne rezultate. Neke su pokazale [136,137] a neke ne [138-140] efekat menopauze nezavisno od godina.

Mada tretman seksualnim hormonima prouzrokuje retenciju kalcijuma kod većine osteoporotičnih pacijenata na osnovu ispitivanja metaboličkog balansa [141], nemogućnost kostiju da naprave porast u radiodenzitetu čak i nakon godina tretmana, ukazuje da se kratkotrajna kalcijumska retencija ne može neograničeno održavati [141].

Solomon, Dickerson i Eisenberg [142] su pokazali da je gubitak simptoma uz pomoć terapije estrogenima u velikoj meri placebo efekat. Međutim, tretman sa seksualnim hormonima je pokazao prestanak daljeg gubitka u visini kod osteoporotičnih pacijenata [141]. Takođe, kod postmenopauzalnih ili kastriranih žena koje su dobile supstitucionu estrogenu terapiju je pokazano da imaju veći denzitet kostiju perifernog skeleta kada se denzitet procenjuje in vivo denzitometrijskim tehnikama [143,144].

7.8 Cushing-ov sindrom i osteoporoza

Povećane vrednosti glukokortikoida kod Cushing-ovog sindroma su štetne za kosti. Javlja se smanjen mineralni denzitet kostiju i osteoporoza. Glukokortikoidi inhibišu maturaciju osteoblasta i dovode do apoptoze (procesa programirane ćelijske smrti) [145]. Formiranje novog kolagena je inhibirano dok je degradacija postojećeg ubrzana. Glukokortikoidi smanjuju insulin-like growth factor (IGF-I), nivo hormona rasta i seksualnih steroida [145] i redukuju intestinalnu apsorpciju kalcijuma. Renalna ekskrecija kalcijuma je povećana. Uz to, može da se javi i povećana paratiroidna funkcija [146]. Ovi mehanizmi mogu voditi u reverzibilni ili ireverzibilni gubitak koštanih minerala, slabljenje kostiju i fraktura.

U radu Bove-a sa sar. [147], rezultati su pokazali da su dejstvo seksualnih hormona i nizak TSH (hipertireoza) faktori rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije. Autori su intraoperativno prezervirali najmanje 3 paratiroidne žlezde kod pacijenata kod kojih je radjena tiroidektomija zbog benignog oboljenja. Preporuka je da ženski pacijenti sa niskim TSH kod kojih se planira tiroidektomija dobijaju profilaktički kalcijum u cilju prevencije postoperativne hipokalcemije.

U radu Nair-a sa sar. [148], na seriji od 860 tiroidektomija, rezultati su pokazali da je postoperativna hipokalcemija sa visokom incidencom bila povezana sa Graves-ovom bolešću, dok povezanost nije bila statistički značajna sa Hashimoto tireoiditisom i nodoznom toksičnom strumom.

Demeester sa sar. [149] je u radu na seriji od 135 pacijenata došao do rezultata da je postoperativna hipokalcemija multifaktorijalni fenomen sa jedne strane uzrokovan hemodilucijom dok je sa druge strane kod hipertiroidnih pacijenata uzrokovan „sindromom” gladnih kostiju, koji može pogoršati hipokalcemiju.

7.9 Prethodne resekcije želuca i creva koje mogu da dovedu do sindroma malapsorpcije

Malapsorpcija nastala kao posledica resekcije želuca ili creva - „sindrom kratkog creva”, kao i određena stanja - celijačna bolest, mogu dovesti do preoperativne hipokalcemije, koja će se nakon operacije štitaste žlezde pogoršati, prolongirati postoperativnu hipokalcemiju i zahtevati intenzivniji tretman.

U radu Alfonso-a sa sar. [150], prikazan je slučaj 58 godina stare žene kod koje je učinjena tiroidektomija zbog folikularnog karcinoma. Pacijentkinja je prethodno operisana kada je urađen Roux-en-Y gastrični bypass u domenu barijatrijske hirurgije. Postoperativno nakon tiroidektomije dolazi do nastanka izražene hipokalcemije koja je zahtevala terapiju intravenskim i oralnim preparatima kalcijuma i vitaminom D. Zaključak je da svi pacijenti koji su prethodno podvrgnuti barijatrijskog hirurgiji a kod kojih se planira tiroidektomija zahtevaju agresivnu suplementaciju kalcijuma postoperativno.

U radu Gross-a sa sar. [151], je takodje prikazan slučaj pacijenta sa urađenim Roux-en-Y gastričnim bypass-om kod koga je potom urađena i tiroidektomija zbog metastatskog papilarnog karcinoma. Takodje je postoperativno postojala potreba za intenzivnom nadoknadom intravenskim i oralnim preparatima kalcijuma i vitaminom D. Autori preporučuju pažljivo sagledavanje ovakvih pacijenata, kao i profilaktičku primenu kalcijuma i vitamina D u terapiji totalne tiroidektomije.

U radu Agrama sa sar. [152], prikazan je slučaj pacijenta kod koga je učinjena tiroidektomija zbog papilarnog karcinoma kod Hashimoto tireoiditisa i celijačnom bolešću. Zaključak autora je da se hirurške intervencije kod ovakvih pacijenata izvode sa povećanom pažnjom od rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije kao posledice hronične malapsorpcije kalcijuma i magnezijuma.

7.10 Uloga kalcitonina na postoperativnu hipokalcemiju

Kalcitonin kao polipeptidni hormon sa 32 aminokiseline, sintetišu parafolikularne ćelije štitaste žlezde. Vezujući se za membranske receptore osteoklasta kalcitonin inhibira njihovu osteolitičnu aktivnost i oslobađanje kalcijuma iz kostiju u krvotok, te na taj način smanjuje koncentraciju kalcijuma u krvi.

Veći uticaj kalcitonina na metabolizam kalcijuma kod ljudi nije zapažen. Tako napr. kod medularnog karcinoma kod koga kalcitonin može biti povećan i nekoliko hiljada puta, ali i kod totalne tiroidektomije nakon koje nema više parafolikularnih ćelija nema značajnog odstupanja u koncentraciji kalcijuma u plazmi [153,154]. Znatno veći uticaj na koncentraciju kalcijuma u krvi kalcitonin ima kod nekih životinjskih vrsta kao što su ribe, glodari, ptice i kod nekih domaćih životinja poput pasa i bikova.

Najveći značaj kalcitonin ima upravo kao tumorski marker kod medularnog karcinoma štitaste žlezde [155], kao i u terapiji hiperkalcemije kod hiperparatireoidizma [156].

U radu Watson-a sa sar. [157], na seriji od 10 pacijenata, rezultati su pokazali da prolazno povećanje kalcitonina koje se javlja kod pacijenata sa totalnom i subtotalnom tireoidektomijom ima snažnog uticaja na ranu prolaznu posttiroidektomijsku hipokalcemiju. Veća količina kalcitonina može biti otpuštena tokom manipulacije štitastom žlezdom tokom operacije. Statistički značajan porast kalcitonina u plazmi neposredno postoperativno i tesna povezanost izmedju nivoa pada kalcijuma i nivoa porasta kalcitonina može biti atraktivno moguće objašnjenje za ranu postoperativnu hipokalcemiju [157].

7.11 Intraoperativne komplikacije kao razlog postoperativne hipokalcemije

Ekstirpacija paratireoidnih žlezdi zbog neprepoznavanja, nemogućnosti prezervacije (intratiroidna lokalizacija) ili akcidentalno, predstavlja ozbiljnu komplikaciju koja dovodi do postoperativnog hipoparatireoidizma. U slučaju autotransplantacije, nekroza autotransplantirane paratiroidne žlezde takodje dovodi do istih poremećaja, kao i poremećaj vaskularizacije vezan za operativnu tehniku (podvezivanje donje tiroidne arterije - ishemijski infarkt ili donje tiroidne vene - venski infarkt).

Svi navedeni razlozi dovode do nastanka postoperativne hipokalcemije.

Hirurška strategija kod operacija tireoidne žlezde podrazumeva identifikaciju i prezervaciju svih paratiroidnih žlezdi tokom svake hirurške procedure. Ovakav princip predstavlja tehniku koja se tradicionalno podržava u radu sa štitastom žlezdom [158-160]. Ipak, pojedini autori su u skorije vreme ispitivali ovakav pristup [161-163]. Štaviše, oni smatraju da je ova strategija nebezbedna i da može čak dovesti do većeg rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije.

U radu Praženica-e sa sar. [164], na seriji od 788 totalnih tiroidektomija, rezultati su pokazali da je identifikacija većeg broja paratireoidnih žlezdi povezana sa većom incidencom za nastanak postoperativne prolazne hipokalcemije i postoperativnog hipoparatireoidizma. Osnovni princip bezbednog rada je u stvari podvezivanje svih terminalnih grančica gornje i donje tiroidne arterije što je moguće bliže kapsuli tiroidne žlezde. Ovakva tehnika omogućava ostavljanje paratiroidnih žlezdi „in situ” sa suficijentnim i efektnim snabdevanjem krvlju [164]!!!

Distalno ligiranje svih terminalnih grana gornje i donje tiroidne arterije, što bliže kapsuli, omogućava pouzdano odvajanje svih tkiva koje se nalazi između paratiroidne površine tiroidne žlezde. Kontinuirana disekcija, sa ciljem da se identifikuju sve paratiroidne žlezde, može povećati rizik za njihovu mehaničku povredu ili devaskularizaciju!!!

U radu Praženica-e sa sar. [165], na seriji od 1068 tiroidektomija, rezultati su pokazali da je tiroidektomija, produženo operativno vreme, Graves-ova bolest i identifikacija najmanje 3 paratiroidnih žlezdi, prediktivni faktor rizika za incidentalnu paratiroidektomiju. Incidentalna paratiroidektomija je značajno povezana sa prolaznom hipokalcemijom ali ne i sa trajnim hipoparatiroidizmom. Kapsularna disekciona tehnika predstavlja bezbednu tehniku ukoliko ne ugrozimo vaskularitet paratiroidnih žlezdi ili preteranom disekcijom dovedemo do incidentalne paratiroidektomije.

U radu Irkorucu-a sa sar. [166], na seriji od 273 pacijenata gde je dokazana intraoperativna paratiroidektomija zbog nepažnje u 10 slučajeva, rezultati su pokazali da je glavni faktor rizika limfadenopatija u vratu. Nije nadjena povezanost između paratiroidektomije i hipokalcemije, dok je totalna tiroidektomija izdvojena kao jedini razlog za nastanak simptomatske prolazne hipokalcemije.

Familijarnost sa anatomijom paratiroidnih žlezdi i njihovom cirkulacijom je neophodna u prevenciji povrede, devaskularizacije ili resekcije istih zbog nepažnje [167,168]. Mada postoji velika varijabilnost u njihovom broju, najčešće su prisutne 4 žlezde (oko 6-8mm u prečniku), najčešće lokalizovane ekstrakapsularno na zadnjoj površini tiroidne žlezde. One takodje, mogu biti nadjene unutar tiroidne kapsule, ili unutar samog tiroidnog tkiva.

Gornje paratiroidne žlezde su skoro konstantno lokalizovane na gornjem polu tiroidne žlezde. Donje paratiroidne žlezde imaju veću varijabilnost u lokalizaciji, i povremeno mogu da budu i intratimične lokalizacije. Donja paratiroidna arterija uvek nastaje od donje tiroidne arterije. Gornje paratiroidne žlezde takodje obično dobijaju vaskularizaciju od donje tiroidne arterije. Povremeno se krv može derivirati i iz petlje koja nastaje anastomozom gornje i donje tiroidne arterije ili ekskluzivno iz grana gornje tiroidne arterije. Incidenca intratiroidne lokalizacije paratiroidnih žlezdi je oko 0,2%, što je potvrđeno autopsijskim ispitivanjima, dok ova stopa raste na 2-5% kod pacijenata sa primarnim HPT-om i do 11% kod onih sa perzistentnim ili rekurentnim HPT-om.

U radu Abboud-a sa sar. [160], na seriji od 307 pacijenata, rezultati patohistološke analize su pokazali da je paratiroidektomija učinjena nepažnjom bila u 12% slučajeva a da je 32% prepoznato intraoperativno. Paratiroidno tkivo je nadjeno ekstrakapsularno u 37%, intrakapsularna lokalizacija je bila u 39% a intratiroidna lokalizacija u 24% slučajeva. Pažljiv pregled hirurškog materijala intraoperativno je ključan u smanjenju incidence paratiroidektomije koja se dogodi u toku tiroidektomije.

Sakorafas sa sar. [169], je na seriji od 154 pacijenta, rezultatima pokazao da je nepažljiva paratiroidektomija učinjena kod 17,7%, dok je intratiroidna lokalizacija žlezdi bila kod 21% pacijenata. Nema statistički značajne razlike postoperativne hipokalcemije kod pacijenata sa paratiroidektomijom i kod onih bez paratiroidektomije.

Incidentalna paratiroidektomija nije uobičajena komplikacija koja prati tiroidektomiju i u značajnom broju slučajeva nastaje kao posledica intratiroidne lokalizacije. Incidentalna paratiroidektomija je povezana sa nastankom postoperativne hipokalcemije (biohemijske ili kliničke). Iako se incidentalna paratiroidektomija potencijalno može sprečiti, ona klinički predstavlja minornu komplikaciju u hirurgiji tiroidne žlezde.

U radu Khairy-ja sa sar. [170], na seriji od 287 tiroidektomija, rezultati su pokazali da je incidenca incidentalne paratiroidektomije tokom tiroidektomije 14,6%. Faktori rizika koji su statistički značajni su tiroidektomija, ekstratiroidna propagacija tumora i tiroiditis. Hipokalcemija kod pacijenata kojih je uradjena incidentalna paratiroidektomija je bila statistički gledano značajno izrazitija.

Youssef je sa sar. [171] na seriji od 210 tiroidektomija pokazao da reoperacije rekurentne strume i centralna disekcija vrata zbog karcinoma tiroidne žlezde povećavaju rizik za nastanak incidentalne paratiroidektomije. Većina od ukupnog broja uklonjenih paratiroidnih žlezdi je intratiroidno lokalizovana (57,7%), tako da je u tim slučajevima incidentalna paratiroidektomija bila neizbežna.

Rad Sorgato-a sa sar. [172], je pokazao na seriji od 882 pacijenta da incidentalna paratiroidna žlezda nije tako česta i da je povezana sa privremenom i trajnom postoperativnom hipokalcemijom. Kao faktori rizika se mogu nabrojati mlađe životno doba, maligna bolest tiroidne žlezde, disekcija limfnih nodusa i izostanak identifikovanje bar jedne paratiroidne žlezde tokom hirurškog zahvata. Kod 9,5% pacijenata nije identifikovana niti jedna paratiroidna žlezda tokom operacije, dok je po jedna paratiroidna žlezda identifikovana kod 90,5%. Četiri paratiroidne žlezde su identifikovane kod 42,3%. Kod 4,4% je učinjena implantacija uklonjene ili devaskularizovane paratiroidne žlezde u sternokleodomastoidni mišić. Od ukupnog broja pacijenata, kod 7,9% je učinjena incidentalna paratiroidna žlezda, i to jedna paratiroidna žlezda kod 91,4% pacijenata, dve kod 7,2% pacijenata, četiri kod 1 pacijenta (1,4%) koji je imao prolaznu hipokalcemiju. Kod 11 pacijenata (16%) paratiroidne žlezde su bile postavljene intratiroidno tj. kod 1,2% ispitanika serije.

Kako većina pacijenata ima barem četiri paratiroidne žlezde, čini se logičnim da hirurško uklanjanje jedne od njih ili njenih fragmenata neće dovesti do problema sa homeostazom kalcijuma. Međutim kako se kod pojedinih pacijenata ipak ova komplikacija javlja, moguće je da uklanjanje određenog paratiroidnog tkiva ipak korelira sa nešto agresivnijom ili otežanom hirurškom intervencijom i da takvo nenamerno uklanjanje paratiroidnog tkiva predstavlja u stvari indikator oštećenja drugih paratiroidnih žlezda. Akcidentalna paratiroidna žlezda nije česta komplikacija i može se smatrati minornom ali zato uvek predstavlja neprijatnu komplikaciju u tiroidnoj hirurgiji. Većinu akcidentalno ekscidiranog paratiroidnog tkiva predstavljaju ipak fragmenti paratiroidne žlezde, ostavljeni kod pacijenta „in vivo”.

Erbil je sa sar. [173], na seriji od 440 pacijenata, došao do rezultata da su totalna tiroidektomija, tiroidna patologija i intratiroidno lokalizovane paratiroidne žlezde faktori rizika za nastanak incidentalne paratiroidne žlezde. Svi utvrđeni faktori rizika za incidentalnu paratiroidnu žlezdu su takodje i faktori rizika za postoperativnu hipokalcemiju. Sama incidentalna paratiroidna žlezda nema uticaja na nastanak postoperativne hipokalcemije. Rizik za nastanak incidentalne paratiroidne žlezde je 13 puta veći ako se uradi totalna tiroidektomija i 4 puta veći za substernalnu strumu [173].

Napredak u hirurškoj tehnici ne eliminiše rizik od incidentalne paratiroidnektomije i incidentalna paratiroidnektomija može nastati čak i u rukama iskusnih tiroidnih hirurga [149,160,174].

Sippel je sa sar. [175], na seriji od 513 pacijenta objavila rad u kojem je kod 6,4% pacijenata imala incidentalnu resekciju paratiroidnih žlezdi. Mladi pacijenti kod kojih je radjena totalna ili subtotalna tiroidektomija zbog maligniteta su sa najvećim rizikom za nastanak incidentalne paratiroidnektomije. Ovi pacijenti su postoperativno imali niske vrednosti kalcijuma ali većina (88%) nije imala neke kliničke posledice.

Gourgiotis je sa sar. [176], na seriji od 350 tiroidektomija, imao kod 21,6% pacijenata incidentalnu paratiroidnektomiju i to 58 kod benignih oboljenja a 10 kod malignih. Jedna paratiroidna žlezda je uklonjena kod 46 pacijenata a dve kod 22 pacijenta. Intratiroidna lokalizacija je bila u 33% dok je ekstrakapsularna lokalizacija bila kod 27% slučajeva. Totalna i „near-totalna” tiroidektomija nije bila povezana sa povećanim rizikom od incidentalne paratiroidnektomije. Interesantno je da autori navode podatak da malignomi štitaste žlezde smanjuju incidencu za nastanak incidentalne paratiroidnektomije [176].

Wingert je sa sar. [177], na seriji od 221 pacijenta objavio rezultate kod kojih je 83 pacijenta imalo postoperativnu hipokalcemiju, dok je 13% zahtevalo određeni tretman zbog nastalih simptoma. Pacijenti kod kojih je nadjen uznapredovali tiroidni karcinom i/ili Graves-ova bolest su imali povećanu stopu hipokalcemije. Totalna tiroidektomija, reoperacije i disekcije vrata povećavaju incidencu za nastanak trajne hipokalcemije. Nepažljiva ekscizija više od jedne paratiroidne žlezde tokom tiroidektomije značajno povećava stopu trajne hipokalcemije.

Prezervacija paratiroidnih žlezdi predstavlja najbolji način prevencije postoperativne hipokalcemije, odnosno izbegavanje incidentalne paratiroidnektomije je u suštini najbolji način za njenu prevenciju. Međutim, nekada bez obzira na minucioznu tehniku, hipokalcemija se javlja kao komplikacija u manjem ili većem obimu.

Bourrel je sa sar. [178] u svom radu na seriji od 95 pacijenata došao do rezultata da bez obzira na pažljivu prezervaciju paratiroidnih žlezdi i njihove vaskularizacije, tiroidektomija je često praćena prolaznom hipokalcemijom, uslovljena determinantama kao što su hipoparatiroidizam i hemodilucija.

U radu Lorente-Poch sa sar. [179], na seriji od 657 pacijenata, je ispitivana postoperativna hipokalcemija u odnosu na broj paratiroidnih žlezdi ostavljenih „in situ”. Zaključak autora je da „in situ” prezervacija paratiroidnih žlezdi predstavlja kritični momenat u prevenciji permanentnog hipoparatiroidizma. Aktivni medikamentni tretman postoperativne hipokalcemije ima sinergistički efekat u tretmanu hipokalcemije.

„Smanjenje broja paratiroidnih žlezdi” tokom operacije obično nastaje kao posledica intraoperativnog oštećenja paratiroidnih žlezdi kombinacijom mehaničke ili termo-traume, devaskularizacije ili incidentalnog uklanjanja. Sve skupa navedeno dovodi do prolazne ili trajne redukcije funkcionalnog paratiroidnog parenhima. Nemogućnost identifikacije paratiroidnih žlezdi tokom tiroidektomije može povećati rizik od povrede ili incidentalne ekscizije istih.

Sheahan sa sar. [180] na seriji od 126 pacijenata, pokazao da rutinska identifikacija sve četiri paratiroidne žlezde nije neophodna u tiroidektomiji kada se koristi kapsularna disekciona tehnika sa distalnom ligacijom krvnih sudova na nivou tiroidne kapsule i identifikacijom rekurentnog laringealnog nerva samo na kraju ekstralaringealne porcije u blizini Berry-jevog ligamenta.

Kim je sa sar. [181], na seriji od 866 pacijenata istraživao nastanak postoperativne hipokalcemije u zavisnosti od broja identifikovanih (prezerviranih) paratiroidnih žlezdi. Kod 191 pacijenta su identifikovane i prezervirane sve četiri paratiroidne žlezde.

Rezultati su pokazali da insuficijentan broj prezerviranih paratiroidnih žlezdi predstavlja jedini uzrok hipokalcemije nakon tiroidektomije i disekcije limfnih nodusa. Najmanje jedna prezervirana paratiroidna žlezda može prevenirati postoperativnu trajnu hipokalcemiju, dok su dve paratiroidne žlezde prezervirane i ostavljene „in situ” sasvim dovoljne da paratiroidna funkcija bude u potpunosti očuvana.

Autotransplantacija paratiroidnih žlezdi se vrši u cilju očuvanja paratiroidne funkcije i ima svoje mesto u prevenciji postoperativne hipokalcemije. Prethodno čuvana u ledenom fiziološkom rastvoru, paratiroidna žlezda se podeli na više fragmenata i autotransplantira ili u sternocleidomastoidni mišić (sa iste strane kod benignih oboljenja ili sa suprotne kod malignih) ili u nadlakticu ili podlakticu ruke (m. brachioradialis).

Grupa autora [182], je na seriji od 153 pacijenta operisanih zbog Graves-ove bolesti, podeljenih u tri grupe u zavisnosti od broja autotransplantiranih paratiroidnih žlezdi, pratio je nastanak postoperativne hipokalcemije. Grupa I je imala 7,8% trajne hipokalcemije, grupa II bez trajne hipokalcemije (transplantirana jedna paratiroidna žlezda), dok je grupa III imala 33,3% trajne hipokalcemije (transplantirane dve paratiroidne žlezde). Autori u zaključku navode da autotransplantacija jedne paratiroidne žlezde predstavlja efektivnu proceduru u cilju redukcije incidence trajnog hipoparatiroidizma nakon tiroidektomije zbog Graves-ove bolesti.

Abboud je sa sar. na seriji od 252 pacijenta [183], u svom radu došao do rezultata da suplementacija oralnog kalcijuma i vitamina D, kao i autotransplantacija najmanje jedne paratiroidne žlezde efikasno redukuje simptomatsku hipokalcemiju i trajni hipoparatiroidizam u slučaju tiroidektomije. Postoperativna hipokalcemija se javila u 17%, dok je 1,6% pacijenata imalo minorne simptome hipokalcemije.

Testini je sa sar. [184], na seriji od 1309 pacijenata je došao do rezultata da je paratiroidna autotransplantacija efektivna procedura za redukciju incidence trajnog hipoparatiroidizma. I na ovoj seriji je pokazano da prolazni hipoparatiroidizam nije bio uslovljen autotransplantacijom paratiroidnih žlezdi. Trauma jedne paratiroidne žlezde je više imala sporedne efekte (prolazna hipokalcemija) medju pacijentima koji su preoperativno bili sa niskim nego sa visokim rizikom za nastanak hipokalcemije.

El-Sharaky sa sar. [185], je na seriji od 28 pacijenata ispitivao povezanost neposredne autotransplantacije paratiroidnih žlezdi i prezervaciju paratiroidne funkcije nakon totalne tiroidektomije. Pacijenti su rangirani u tri grupe u zavisnosti od broja transplantiranih paratiroidnih žlezdi.

Svi pacijenti su se vratili na nivo asimptomatske normokalcemije unutar 4-14 nedelja bez ikakve dodatne suplementacije. Studija je pokazala aktivnu produkciju PTH povezanu sa regeneracijom paratiroidnih ćelija za najmanje dve devaskularizovane paratiroidne žlezde tokom tiroidektomije.

Olson je sa sar. [186], na seriji od 194 pacijenta sa neposrednom autotransplantacijom tokom totalne tiroidektomije došao do rezultata da je 104 pacijenta (54%) imalo pad jonizovanog kalcijuma sa simptomima hipokalcemije. Paratiroidna autotransplantacija je bila uspešna kod 103 pacijenta (99%) od 104 sa 1% incidence hipoparatiroidizma. Rezultati jasno pokazuju da uprkos tome da je prezervacija paratiroidnih žlezdi „in situ” jedino poželjna, rutinska paratiroidna autotransplantacija tokom tiroidektomije eliminiše postoperativni hipoparatiroidizam.

Normalne paratiroidne žlezde koje su resekovane ili devaskularizovane tokom tireoidektomije kod dobro diferentovanih karcinoma ili benignih bolesti štitaste žlezde treba da budu transplantirane u sternokleidomastoidni mišić. Kod pacijenata sa MEN-2A sindromom, paratiroidnektomija treba da bude učinjena tokom tireoidektomije zbog medularnog karcinoma, i transplantirane u nadlakticu nedominantne ruke. Postoperativni tretman kod većine pacijenata nakon tireoidektomije i paratiroidne autotransplantacije treba da uključuje privremenu nadoknadu kalcijuma i vitamina D uz prateću biohemijsku procenu. Paratiroidna autotransplantacija, stoga, značajno redukuje incidencu permanentnog postoperativnog hipoparatiroidizma.

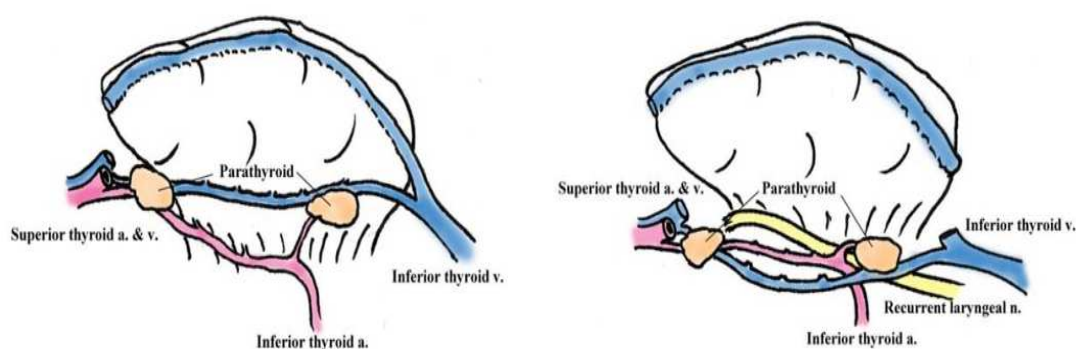
Zedenius je sa sar. [187], na seriji od 100 pacijenata, kod 74 pacijenta istraživao nastanak postoperativne hipokalcemije nakon autotransplantacije paratiroidnih žlezdi. Po jedna paratiroidna žlezda je bila transplantirana kod 44 pacijenta zbog incidentalne paratiroidnektomije ili anatomskih razloga, kod 19 zbog devaskularizacije (procenom operativnog reza kroz kapsulu žlezde ili kapilarnog krvarenja) i 11 po protokolu. Kod 25 pacijenata su bile transplantirane 2 ili 3 paratiroidne žlezde. Četrdeset pacijenata je razvilo simptome hipokalcemije i dobilo suplementaciju kalcijuma. Nakon tri meseca nije bilo pacijenata sa trajnim hipoparatiroidizmom, odnosno svi pacijenti su bili normokalcemični.

Smith sa sar. [188], na seriji od 87 pacijenata koji su podvrgnuti totalnoj tireoidektomiji, saopštava da kod 34 pacijenta nije bila neophodna autotransplantacija, dok je kod 52 pacijenta autotransplantirana jedna do tri paratiroidne žlezde. Kod jednog pacijenta su bile transplantirane 4 paratiroidne žlezde. Postoperativno je 23 pacijenta (26%) razvilo hipokalcemiju, dok je 18% zahtevalo nadoknadu kalcijuma, a njih 5 i nadoknadu vitamina D. Svi pacijenti (98%) osim dva su pet meseci nakon operacije imali normalne vrednosti kalcijuma, fosfora i parathormona.

Poremećaj vaskularizacije paratiroidnih žlezdi intraoperativno, je ozbiljan problem koji dovodi do nastanka postoperativne hipokalcemije. Precizna tehnika i rad su od suštinske važnosti kako do nastanka ove komplikacije ne bi došlo. U slučaju da anatomske odnose nisu uvek najjasniji i da se razlikuju među pacijentima, poremećaj vaskularizacije paratiroidnih žlezdi može imati znatno veći udeo u komplikacijama.

Lee je sa sar. [189], na seriji od 109 totalnih tiroidektomija istraživao uticaj poremećaja vaskularizacije na postoperativnu hipokalcemiju. Obostranom prezervacijom donje tiroidne vene kod svih pacijenata, incidenca hipokalcemije je bila značajno niža u odnosu na kontrolnu grupu. Broj pacijenata koji su prvog postoperativnog dana imali iPTH <10pg/ml je bio značajno niži u studijskoj grupi. Nivo jonizovanog kalcijuma je bio značajno veći u studijskoj grupi pacijenata i pokazivao je značajno brži oporavak nego u kontrolnoj. Studija je jasno pokazala da obostrana prezervacija donje tiroidne vene ima važan uticaj na redukciju hipokalcemije i dovodi do bržeg oporavka.

Pre disekcije donjeg pola tiroidne žlezde, najistaknutiji deo donje tiroidne vene se može zapaziti pažljivom disekcijom mekog rastresitog tkiva inferolateralno od tiroidne žlezde. Vena se obično grana na tri manje grane: grana koja prolazi posterolateralnom stranom tiroidne žlezde i koja se prezervira, dok se ostale dve na prednjoj i lateralnoj strani podvezuju i seku (Slika 10).



Slika 10: Odnos donje tiroidne vene, donje tiroidne arterije i rekurentnog laringealnog nerva sa štitnom žlezdom i paratiroidnim žlezdama [189]

U slučaju centralne disekcije vrata a zbog prezerviranih donjih tiroidnih vena koje prate kurs duž prednje ivice trahealnog zida u timus, procedura centralne disekcije vrata zahteva specijalnu pažnju kako bi se sprečilo mehaničko kidanje već prezerviranih vena. Za centralnu disekciju vrata u paratrahealnom prostoru lateralnom retrakcijom prezerviranih DTV, dovoljno prostora za izvođenje centralne disekcije se može dobiti jedino preciznom identifikacijom rekurentnih laringealnih nerava.

Potom, nežnom retrakcijom na gore timusa i prezerviranih krvnih sudova, moguće je izdvajanje paratrahealnog nivoa VI i VII limfnih nodusa. Sledi zbrinjavanje grančica koje prate gornji pol, ako je moguće, i disekcija visceralnog kompartmenta tiroidnog parenhima. Kada se prezevacija DTV učini, najmanje do nivoa donje paratiroidne vene, DTV se može smatrati prezerviranom.

Kapsularna disekcija je široko primenjivana poznata tehnika, dok je centralna disekcija vrata još uvek povezana sa značajno povećanim rizikom prolazne hipokalcemije.

Kao i kod hirurške procedure sa slobodnim režnjem, tako je i očuvanje arterijske i venske cirkulacije važno radi postizanja adekvatne paratiroidne funkcije. Cocchiara je sa sar. [190], ukazao da je što terminalnije ligiranje DTV esencijalno za prevenciju prolaznog hipoparatiroidizma. Ideja za prezervaciju DTV dolazi od iskustvenih zaključaka sa kojim se hirurzi često susreću tokom operacije.

Paratiroidne žlezde incidentalno eksplantirane iz „tiroidnog kreveta” ne pokazuju promenu u boji, dok prezervirane paratiroidne žlezde konektovane za meko tkivo ponekada pokazuju crnu boju. Ovakvi nalazi ukazuju da kompletna deprivacija (isključivanje iz cirkulacije) snabdevanja krvlju ne mora da dovodi do promene boje.

Sa druge strane kompromitovana venska drenaža sa intaktnim snabdevanjem arterijskom krvlju može dovesti do promene boje paratiroidne žlezde. Važna tačka u prezervaciji DTV i njenih grana je očuvanje prateće visceralne komponente koja se nalazi lateralno i nadole od DTV, tako da se može postići krajnji cilj, a to je kapsularna disekcija. Stoga, skeletiranje DTV duž navedenog kursa možda neće pomoći u prezervaciji paratiroidne funkcije. Za prezervaciju DTV duž visceralne komponente, hirurzi moraju steći minucioznu disekcionu tehniku i sveobuhvatno razumevanje anatomskih varijacija krvnih sudova koji okružuju paratiroidne žlezde.

Očuvanje DTV može dovesti do problema koji će onemogućiti kompletiranje centralne disekcije vrata, zbog činjenice da određena količina fibromasnog tkiva ostaje iza krvnih sudova. Međutim, u paratrahealnom prostoru, nežna retrakcija krvnih sudova u lateralnom pravcu omogućava uklanjanje limfnih nodusa mogućim.

Donja tiroidna vena često prolazi prednjom ivicom trahealnog zida i kroz timično tkivo u donjem delu nivoa VI limfnih nodusa. Nežno povlačenje na gore timusa i prezerviranih krvnih sudova će omogućiti dovoljno prostora za uklanjanje nivoa VI i VII limfnih nodusa.

Araujo sa sar. [191], na seriji od 48 pacijenata kod kojih je urađena subtotalna tiroidektomija je ispitivao efekat ligiranja donje tiroidne arterije na postoperativni hipoparatiroidizam. Pacijenti su podeljeni u dve grupe: sa obostranim podvezivanjem donje tiroidne arterije i bez podvezivanja. Značajna incidenca postoperativne hipokalcemije je 17% u grupi sa podvezivanjem i 13% u grupi bez podvezivanja, ali bez statističke značajnosti između dve navedene grupe. Zaključak autora je da ligiranje donje tiroidne arterije ne predstavlja važan kauzalni faktor za nastanak postoperativne hipokalcemije nakon subtotalne tiroidektomije.

Isti zaključak je nakon istraživanja bio i od strane nekih drugih autora, Drezner-a sa sar. [192], Cakmakli-a sa sar. [193], Kalliomaki-ja sa sar. [194] i Nies-a sa sar. [195].

Dolapci sa sar. [196], je na seriji od 216 pacijenata je takodje istraživao efekat obostranog podvezivanja donje tiroidne arterije (DTA) tokom obostrane subtotalne tiroidektomije. U ispitivanoj seriji 4 pacijenta (2%) su mala niske koncentracije ukupnog i jonizovanog kalcijuma i imali su potrebu za oralnom suplementacijom kalcijuma. Nije bilo pacijenata koji su razvili trajnu hipokalcemiju. Zaključak autora je da obostrano trunkalno ligiranje DTA tokom bilateralne subtotalne tiroidektomije nema efekta na incidencu hipokalcemije nakon tiroidektomije.

7.12 Preporuke prethodnih istraživanja na polju etiopatogeneze

U radu Promberger-a sa sar. [197], na seriji od 8 pacijenata sa normalnim vrednostima PTH i subnormalnim vrednostima kalcijuma u periodu praćenja od 2 meseca nakon tiroidektomije, ispitivan je razlog ovakve disproporcije između PTH i nivoa kalcijuma. Svi pacijenti su preoperativno imali normalne vrednosti kalcijuma i PTH. Hipokalcemija je nadjena kod svih 8 pacijenata dok je PTH bio u okvirima normalnih vrednosti. Zaključak autora je da povreda paratiroidnih žlezdi ili poremećaj njihove vaskularizacije predstavlja najverovatniji faktor nastanka trajne hipokalcemije sa očuvanjem funkcije PTH nakon operacije tiroidne žlezde.

Preostalo paratiroidno tkivo je predmet maksimalnog stimulusa hipokalcemije i zbog toga je u mogućnosti da održava PTH vrednosti unutar normalnog opsega.

Ove vrednosti PTH su još uvek suviše niske (bez obzira na njihov normalan opseg vrednosti) da održe normalan nivo serumskog kalcijuma. Kod ovakvih pacijenata termin „hipoparatiroidizam” bi trebalo zameniti terminom „paratiroidna insuficijencija” koji u stvari označava privremeni karakter poremećaja vrednosti kalcijuma (hipokalcemije).

U radu Nemade sa sar. [198], na seriji od 150 pacijenata sa tiroidektomijom, analiziran je uticaj jonizovanog kalcijuma na procenu postoperativne hipokalcemije. U opisanoj seriji je bilo 42 pacijenta ženskog pola, koji su imali ili prolaznu (27) ili trajnu hipokalcemiju (15). Pacijentkinje koje su imale prolongiranu hipokalcemiju su ranije imale značajno niže vrednosti serumskog kalcijuma nego pacijentkinje koje su kasnije razvile samo prolaznu hipokalcemiju. Takodje, ispitanice sa prolongiranom hipokalcemijom su imale značajno veću incidencu ozbiljnih sekvela poput karpopedalnog spazma ili znakova tetanije. Preporuka autora je da rano uzorkovanje serumskog kalcijuma predstavlja pouzdan prediktor za nastanak prolongirane prolazne hipokalcemije koja prati totalnu ili subtotalnu tiroidektomiju.

U radu Kim-a sa sar. [65], na seriji od 112 pacijenata sa tiroidektomijom, izvršena je podela na 4 grupe u zavisnosti od nastanka simptomatske i/ili biohemijske hipokalcemije. Simptomatska hipokalcemija je definisana onda kada postoji neki od znakova simptoma: Chvostek-ov znak, Trousseau-ov znak itd. I grupu čini grupa bez prisustva biohemijske i simptomatske hipokalcemije (S-B-), II grupu čini grupa sa prisustvom i simptomatske i biohemijske hipokalcemije (S+B+), III grupa je S+B- grupa, dok IV grupu čini S-B+ grupa.

Medju 62 hipokalcemična pacijenta, 72,5% je bilo S+B+ grupa. Neslaganje u vremenu inicijalne detekcije simptomatske i biohemijske hipokalcemije je zapaženo kod 46,6% pacijenata. iPTH meren 1 čas nakon operacije se pokazao kao koristan indikator u predikciji simptomatske hipokalcemije sa. Jonizovani serumski kalcijum meren sledećeg jutra nakon operacije se pokazao kao prediktor biohemijske hipokalcemije.

Mogućnost procene nastanka hipokalcemije treba uzeti u obzir pre odluke o ranom otpustu pacijenata iz bolnice. Preporuka autora je da je određivanje nivoa iPTH za procenu simptomatske hipokalcemije i jonizovanog kalcijuma merenog prvog postoperativnog dana za procenu biohemijske hipokalcemije od koristi za pouzdanu predikciju heterogene prirode postoperativne hipokalcemije.

U radu Karakas-a sa sar. [182], preporuka autora je da autotransplantacija jedne paratiroidne žlezde predstavlja efektivnu proceduru u redukciji incidence trajnog hipoparatiroidizma nakon tiroidektomije zbog Graves-ove bolesti. Prolazni hipoparatiroidizam koji se javlja, nije uslovljen samom autotransplantacijom.

8. KLINIČKA SLIKA HIPOKALCEMIJE

Postoperativna hipokalcemija se lako dijagnostikuje. Biohemijska potvrda se vrši određivanjem serumskog kalcijuma (ukupnog i jonizovanog) koji je kod hipokalcemije ispod referentnih vrednosti ili $<2\text{mmol/l}$ (normalno, ukupni kalcijum $2,15\text{--}2,55\text{mmol/l}$, jonizovani $1,1\text{--}1,3\text{mmol/l}$). Ako je hipokalcemija nastala kao posledica vraćanja kalcijuma u kosti (osteoporoza, „sindrom gladnih kostiju”) nivo neorganskog fosfata u plazmi će ostati u granicama normale, pod uslovom da je bubrežna funkcija očuvana. U slučaju da je hipokalcemija nastala kao posledica hipoparatiroidizma, u plazmi dolazi do porasta neorganskog fosfata iznad referentnih vrednosti (normalno $0,84\text{--}1,45\text{mmol}$) uz pad vrednosti PTH. Na koncentraciju kalcijuma utiče i koncentracija magnezijuma (normalno $0,65\text{--}1,05\text{mmol/l}$) i albumina (normalno $41\text{--}51\text{g/l}$), te i o tome treba voditi računa.

Simptomi hipokalcemije se ispoljavaju najčešće unutar prva 3-4 dana nakon tiroidektomije. Nizak jonizovani kalcijum (fiziološki aktivan) u ekstracelularnoj tečnosti dovodi do povećanja permeabilnosti neuralnih membrana za natrijum-jon, uzrokujući pritom progresivnu depolarizaciju. Ona sa svoje strane dovodi do mogućnosti porasta akcionog potencijala. To nastaje zbog interakcije jona kalcijuma sa spoljašnjom površinom natrijumovih kanala u plazma-membrani nervnih ćelija. Kada je kalcijumski jon odsutan (ili snižen) nivo voltaže koji se zahteva za otvaranje prolaza kroz natrijumske kanale je značajno izmenjen, odnosno, snižen je ekscitacioni prag [199]. Ako je plazmatski jonizovani kalcijum smanjen na manje od 50% od normalnih vrednosti (normalno $9,4\text{mg/dl}$ ili $2,35\text{mmol/l}$) na vrednost $<1,175\text{mmol/l}$, akcioni potencijali se tada mogu spontano generisati, uzrokujući kontrakcije periferne skeletne muskulature. Hipokalcemija kao termin ne označava ujedno i tetaniju ali je utoliko pre uzrok tetanije.

Kod pacijenata se često u slučaju hipokalcemije primećuje uznemirenost i osećaj peckanja i trnjenja oko usana, na licu i na prstima šaka. Ako se hipokalcemija produbi, parestezije se pojačavaju i dolazi do tetanije, koja se manifestuje toničnim grčevima mišića usled pojačane neuromuskularne ekscitacije. Mišićni grčevi se označavaju kao karpopedalni spazmi, mada su donji ekstremiteti redje zahvaćeni. Karakteristične manifestacije su na šakama i podlakticama.

Dolazi do fleksije prstiju u metakarpofalangealnim zglobovima i ekstenzije u falango-falangealnim zglobovima. Palac je u adukciji, šaka flektirana u zglobu doručja sa fleksijom podlaktice u nivou lakta što daje dobro poznatu sliku tzv. „akušerske šake”. Tetanija može da se proširi i na druge mišiće pa i do opistotonusa. Nastali laringospazam ugrožava život pacijenta.

Poznati znaci za otkrivanje hipokalcemije su Chvostek-ov znak i Trousseau-ov znak.

Chvostek-ov znak se izaziva perkusijom facijalnog živca na licu, na 1cm ispred ušne školjke. Može nastati i kod 15-25% zdravih osoba. Gradiran je na 4 stepena: I stepen je trzaj ugla usana na strani perkusije, II stepen, kada se uz trzaj ugla usana javlja i pomeranje nozdrve na istoj strani, III- dodatno se javlja i kontrakcija m. orbicularis oculi i IV, kontrakcija mišića odgovarajuće strane lica.

Trousseau-ov znak se izvodi pumpanjem manžetne za merenje krvnog pritiska na 20mm iznad vrednosti sistolnog pritiska na 3 minuta. Kod hipokalcemije dolazi do karpalnog spazma zbog ishemije n. ulnaris-a. Kod popuštanja manžetne spazam se gubi ali može ponovo da se javi. Trousseau-ov znak može da se javi kod 1% zdravih osoba pa je i pouzdaniji od Chvostek-ovog znaka.

9. TERAPIJA HIPOKALCEMIJE I PREVENCIJA

9.1 Terapija hipokalcemije

Lečenje postoperativne hipokalcemije u suštini zavisi od težine. Kod lakših oblika lečenje se može sprovoditi i peroralnim unosom preparata kalcijuma i/ili vitamina D (Ca Sadoz 1000mg i Vigantol kapi). Kod težih slučajeva potrebna je administracija kalcijuma u vidu intravenskih preparata (najčešće kalcijum-glukonat). Sa intravenskom administracijom se obično prestaje nakon 2-3 dana ali to ipak zavisi od serumske koncentracije ukupnog kalcijuma, jonizovanog kalcijuma i fosfata, što se proverava biohemijski.

Kod prolaznog hipoparatiroidizma se nivo serumskog kalcijuma obično normalizuje tokom prvih 6 nedelja od operacije. Da li će prolazni hipoparatiroidizam preći u trajni ne može se pouzdano reći, ali ono što ukazuje na trajni hipoparatiroidizam jeste vrlo nizak (nemerljiv) PTH postoperativno, vrlo niska kalcemija, porast serumskih fosfata i rana pojava tetanije nakon operacije. Nije isključeno da se čak i kod ovakvih stanja u kasnijem periodu kalcemija normalizuje.

Kod prolazne hipokalcemije terapiju treba bazirati na preparatima kalcijuma, gde koncentraciju treba održavati na donjoj granici radi stimulacije paratiroidne funkcije. Kod niskih vrednosti serumskog vitamina D treba uključiti i preparate vitamina D.

Hronični hipoparatiroidizam je specifičan za lečenje a cilj je da se kalcemija stalno održava u fiziološkim granicama. U tu svrhu su neophodne česte kontrole serumskog kalcijuma i fosfata. Osnovu terapije čini peroralni unos preparata kalcijuma (Ca Sandoz 1000mg) gde obično dovoljno jedna do dve šumeće tablete na dan, najbolje uz jelo jer se najbolje resorbuje u kiseloj sredini. Zbog deficita parathormona dolazi do pojačanog izlučivanja kalcijuma putem bubrega pa su potrebne i veće doze preparata kalcijuma. Preparati vitamina D obezbeđuju bolju resorpciju kalcijuma preko tankog creva, te se takodje koriste u terapiji (kalcitriol $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ u dnevnoj dozi od 0,5 do 1 μg) ili Vigantol kapi (3-5 kapi/dan). Doze koje se koriste, dužina terapije i vrste preparata, podešavaju se prema profilu pacijenata, biohemijskoj proverbi PTH, kalcijuma i fosfata kao i od vremena i brzine nastanka simptoma [200-203].

Lečenje tetanije predstavlja akutni hirurški problem. Treba odmah ordinirati kalcijum-glukonat intravenski, razblažen u fiziološkom rastvoru ili 5% glukozi do kupiranja napada. Za to je obično potrebno oko 200mg elementarnog kalcijuma. Simptomi akutne hipokalcemije se gube kada nivo kalcijuma u krvi bude iznad 1,8mmol/l. Nakon stabilizacije treba preći na oralni kalcijum i preparate vitamina D. Kontrolu vrednosti kalcijuma i fosfata radi provere treba uraditi nakon stabilizacije, a hitnu terapiju tetanije treba započeti bez čekanja na biohemijske analize.

9.2 Prevencija hipokalcemije

Najbolja prevencija hipoparatiroidizma je bazirana na savremenim operativnim tehnikama uz očuvanje vitalnosti paratiroidnih žlezdi „in situ”. U slučaju da je vitalnost ugrožena, paratiroidnu žlezdu treba ekscidirati pre nego što nastupi nekroza i čuvati je u hladnom fiziološkom rastvoru do autotransplantacije. Očuvanju paratiroidnih žlezdi treba posvetiti punu pažnju. Na intratiroidno postavljene paratiroidne žlezde se ipak ne može uticati, tako da je njihova ekscizija tokom tiroidektomije skoro neminovna. Neprepoznati hipoparatiroidizam čak i uz lečenje može dovesti do komplikacija - katarakta, kalcifikacija bazalnih ganglija (Fahr-ov sindrom).

10. PROGNOZA

Prognoza postoperativne hipokalcemije isto kao i terapija zavisi od više činilaca: težine hipokalcemije (vrednosti PTH, kalcijuma i fosfata), brzine nastanka simptoma, vrste hirurške intervencije, disekcije limfnih nodusa u vratu, patohistološke dijagnoze, i transplantacije paratiroidnih žlezdi.

Očuvanost vaskularizacije paratiroidnih žlezda uz neznatno snižen PTH i kalcijum daje dobru prognozu. Terapija je obično kraća, unutar nekoliko dana i zasniva se uglavnom na suplementaciji oralnog kalcijuma i vitamina D. Vrednosti PTH iznad 15pg/ml i serumskog kalcijuma iznad 2mmol/l kod totalne tiroidektomije ukazuju na brži oporavak paratiroidnih žlezdi i kraće trajanje postoperativne hipokalcemije (hipoparatiroidna postoperativna insuficijencija). Takođe, i autotransplantacija paratiroidnih žlezdi značajno utiče na bolju prognozu i kraće trajanje hipokalcemije u situacijama kada nismo sigurni da smo intraoperativno sačuvali vaskularizaciju paratiroidnih žlezdi.

Sa druge strane, Grejvsov hipertiroidizam, karinomi štitaste žlezde, disekcije vrata, intratiroidno postavljene paratiroidne žlezde, totalna tiroidektomija, predstavljaju faktore koji mogu da dovedu do bržeg nastanka postoperativne hipokalcemije sa težom simptomatologijom i lošijom prognozom. Terapija se često zasniva na intravenskoj suplementaciji preparata kalcijuma, a nakon stabilizacije pacijenta može se preći na oralne preparate zajedno sa preparatima vitamina D. Terapija nekada traje i do 6 meseci. Često je moguća i doživotna terapija preparatima kalcijuma ali je nekada zabeležen i oporavak paratiroidne funkcije sa normalizacijom vrednosti kalcijuma i fosfata.

11. NAUČNA HIPOTEZA

Totalna tiroidektomija može posledično dovesti do hipoparatiroidizma, akcidentalnim uklanjanjem paratiroidne žlezde tokom izvodjenja hirurške intervencije na štitastoj žlezdi, poremećajem protoka krvi paratiroidne žlezde ili samom traumom paratiroidne žlezde intraoperativno, koja za posledicu ima hipofunkciju iste.

Postoperativno niske vrednosti kalcijuma, kao i snižena vrednost PTH, merene u različitim intervalima vremena, predstavljaju najznačajnije prediktivne faktore nastanka klinički relevantnog hipoparatiroidizma sa posledičnom hipokalcemijom, koja zahteva supstitucionu terapiju.

12. CILJ RADA

Totalna tiroidektomija kod benignih bolesti štitaste žlezde dovodi do trenutnog izlječenja hipertiroidizma; i mada nije najčešći način lečenja hipertiroidizma, u nekim situacijama predstavlja metodu izbora.

Kod pacijenata alergičnih na antiroidne lekove koji odbijaju lečenje radiojodom, hirurško odstranjivanje štitaste žlezde je jedina opcija lečenja.

Hirurško otklanjanje štitaste žlezde je indikovano i kod hipertiroidizma izazvanog prisustvom autonomnih nodusa, toksičnih adenoma ukoliko po svojim karakteristikama nisu pogodni za lečenje radioaktivnim jodom.

I najzad, totalna tiroidektomija je metoda izbora kod pacijenata sa jako uvećanom, polinodoznom strumom koja daje kompresivne simptome ili kod koje postoji rizik za nastanak karcinoma, ili kod pacijenata koji imaju značajnu orbitopatiju kao posledicu autoimune, Grejvsove bolesti.

Anatomske bliske povezanosti štitaste i paratiroidnih žlezda otvara mogućnost određenog stepena hirurške traume paratiroidnih žlezda tokom totalne tiroidektomije pa je stoga cilj ovoga rada bio da utvrdi najznačajnije kliničkopatološke faktore rizika za nastanak hipokalcemije kao i da odredi intraoperativne i postoperativne biohemijske indikatore nastanka klinički relevantne hipokalcemije i to:

1. Analizom vrednosti paratiroidnog hormona, kalcijuma i fosfora u krvi kod pacijenata podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji uzetih intraoperativno (20 minuta od ekscizije štitaste žlezde) i postoperativno (12h, 24h, 48h, 2meseca)
2. Procenom rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije na osnovu kliničkopatoloških i biohemijskih parametara.
3. Određivanjem smernica za postoperativnu terapiju i prognozu hipokalcemije kod pacijenata sa hipokalcemijom nakon totalne tiroidektomije zbog benignih bolesti štitaste žlezde.

13. MATERIJAL I METODE RADA

Ova studija preseka je prospektivna i urađena je u periodu 2015. godine na Klinici za opštu hirurgiju Kliničkog centra Niš. Analiza hormonskog statusa, biohemijske analize krvi kao i histopatološka analiza je radjena u Centru za nuklearnu medicinu, Centru za medicinsku biohemiju kao i Centru za patologiju i patološku anatomiju Kliničkog centra Niš.

Istraživanjem je obuhvaćeno 100 pacijenata Klinike za opštu hirurgiju Kliničkog centra Niš, podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji zbog benignog oboljenja štitaste žlezde u opštoj endotrahealnoj anesteziji. Hirurška intervencija je izvedena nakon pribavljanja pismene saglasnosti pacijenta posle detaljnog upoznavanja sa hirurškom intervencijom kao i postoperativnim tokom lečenja.

Ispitanici

Studija je obuhvatila ukupno 100 pacijenata ženskog i muškog pola. Svi pacijenti su bili starosti preko 18 godina. Prehirurška evaluacija bolesti štitaste žlezde je vršena prethodno urađenim pregledom od strane hirurga kada je i postavljena indikacija za operativno lečenje štitaste žlezde. Pre pregleda hirurga, bolest štitaste žlezde dijagnostikovana je od strane specijaliste drugog profila (endokrinologa, specijaliste nuklearne medicine) i nakon toga je pacijent upućen na pregled hirurgu.

Vremenski period od trenutka dijagnostikovanja bolesti štitaste žlezde od strane lekara, pa do trenutka operacije uzet je kao vremenski period trajanja bolesti.

Razlozi za hirurško lečenje su bili višestruki i obuhvatali su duže trajanje bolesti štitaste žlezde, nedaekvatan odgovor na prethodnu medikamentnu terapiju štitaste žlezde, noduse štitaste žlezde veće od 2cm u prečniku ili je u pitanju bila velika kompresivna struma.

Kod svih pacijenata je radjena totalna tiroidektomija kao metoda hirurškog lečenja. Tiroidektomija je radjena od strane 3 hirurga, kapsularnom disekcionom tehnikom uz obaveznu identifikaciju sve 4 paratiroidne žlezde i oba rekurentna nerva. Tokom operacija hemostaza je radjena pojedinačnim ligaturama ili koagulacijom termokauterom pri čemu nije korišćen „harmonični skalpel” ili „LigaSure”.

Dizajn studije

Kod svih pacijenata su analizirani sledeći parametri:

1. Starost i pol pacijenata, dužina trajanja bolesti od postavljanja dijagnoze od strane lekara do hirurške intervencije, klinička (preoperativna) i patohistološka (postoperativna) dijagnoza oboljenja zbog koga se pacijent operiše, preoperativne vrednosti tireostimulišućeg hormona (TSH), ukupnog trijod-tironina (T3), ukupnog tiroksina (T4), slobodnog trijod-tironina (FT3), slobodnog tiroksina (FT4), antitela na tiroidnu peroksidazu (TPOAb), tireoglobulina (Tg), tireoglobulinskih antitela (TgAb), antitela na TSH receptore (TRAb), kalcitonina (HCt), vrednosti vitamina D (vit D), intraoperativni gubitak krvi, broj intraoperativno identifikovanih paratiroidnih žlezdi, broj autotransplantiranih paratiroidnih žlezdi, težina odstranjene tiroidne žlezde, dužina trajanja operacije, povreda laringealnog nerva, postojanje komplikacija hirurške rane postoperativno, znaci i simptomi hipokalcemije.
2. Preoperativni, intraoperativni (20 min nakon resekcije žlezde) i postoperativni (12 sati nakon operacije, 24 časa nakon operacije, 48 sati operacije, 2 meseca nakon operacije) paratiroidni profil analizom vrednosti: PTH, ukupnog kalcijuma, jonizovanog kalcijuma, fosfora i vit D.

Odredjivanje vrednosti PTH u krvi

Za odredjivanje nivoa parathormona u uzorcima seruma je korišćena imunoradiometrijska metoda (IRMA) kojom se kvantitativno meri intaktni lanac od 84 aminokiselina paratiroidnog hormona u serumu. ELSA-PTH je komercijalni IRMA kit (Cis biointernational, France) kod koga su monoklonska antitela fiksirana na zidu epruvete specifična za središnji i C terminalni deo molekula (39-84). Poliklonska antitela obeležena ¹²⁵I prepoznaju N terminalni deo (1-34) molekula. Na taj način je molekul parathormona iz seruma u „sendviču“ izmedju solidne faze na zidu epruvete i radioobeležene tečne faze. Nevezani traser (poliklonsko antitelo obeleženo ¹²⁵I) se odstranjuje ispiranjem. Izmerena radioaktivnost epruvete je proporcionalna koncentraciji PTH u uzorku. Detekcioni limit testa je 0,7pg/ml, a detekcioni rang je 0,7-1599pg/ml. Normalne vrednosti testa su 15-65pg/ml. Merenje vezane radiokativnosti je odredjivano na gama scintilacionom brojaču Clinigamma-LKB Valac, Finland.

Odredjivanje vrednosti kalcijuma i fosfora u krvi

Analiza serumskih vrednosti kalcijuma je rađena iz uzoraka uzetih: intraoperativno (20 minuta nakon resekcije žlezde), postoperativno: 12 sati nakon operacije, 24 časa nakon operacije, 48 sati operacije, 2 meseca nakon operacije (udaljeni follow up).

Odredjivanje kalcijuma je vršeno spektrofotometrijskim testom koji se zasniva na reakciji kalcijuma sa metalohromičnim obojenim indikatorom arsenazo III. Kalcijum je odredjivan na biohemijskom analizatoru OLYMPUS AU 680.

Normalne vrednosti testa su 2,2-2,65 mmol/L.

Nadoknada kalcijuma i D-vitamina, kao i praćenje hipokalcemičnih pacijenata do normalizacije nivoa kalcijuma.

Nadoknada je vršena sledećim preparatima:

Ca-C 1000 Sandoz: jedna šumeća tableta odgovara 1000 mg kalcijuma. Pakovanje od 20 šumećih tableta. Doziranje: 1-2 tablete dnevno rastvorene u čaši vode.

Calcium Sandoz 10% injekcije (calcii glubionas): 10mg rastvora za injekcije (1 ampula) odgovara odgovara 90 mg ili 2,25 mmola jonizovanog kalcijuma ili 10 ml 10%-tnog rastvora kalcijum-glukonata. Pakovanje sadrži injekcije za i.v. primenu (5 ampula po 10 ml rastvora u kutiji). Doziranje: odrasli 10ml intravenski 1-3 puta na dan.

Vigantol kapi: oralne kapi, rastvor; 20000i.j./ml; bočica sa kapaljkom, 1x10ml. Deficit vitamina D pri prepoznatom riziku kod inače zdravih osoba koje nemaju poremećaje resorpcije: 1 kap leka Vigantol (odgovara približno 0,0125 mg ili 500 i.j.vitamina D) dnevno. Terapija 3-5 kapi/dan.

Histopatološka analiza

Histopatološka analiza je vršena u Centru za patologiju i patološku anatomiju Kliničkog centra Niš. Preparati su bojeni hematoksilin-eozinom.

Pacijenti sa verifikovanim oboljenjem paratiroidne/paratiroidnih žlezdi su izuzeti iz ispitivanja.

Kod svih pacijenata je odredjivan indeks pada PTH, kao odnos preoperativne i postoperativne vrednosti ovog hormona izražene u procentima [69].

$$\text{Indeks pada PTH(\%)} = \frac{\text{preoper. vred. PTH (pg/ml)} - \text{postop. vred. PTH (pg/ml)}}{\text{preoper. vrednost PTH (pg/ml)}} \cdot 100$$

Hipoparatiroidizam se definiše kao PTH nivo manji od 15pg/ml, dok je hipokalcemija definisana kao koncentracija kalcijuma manja od 2,15mmol/l.

Statistička analiza

Formiranje baze podataka, tabelarno i grafičko prikazivanje urađeno je u Excel programu iz Microsoft Office 2003 programskog paketa. Program SPSS u verziji 18.0 korišćen je za kvantitativnu statističku analizu. U svim analizama je kao *granica statističke značajnosti* podrazumevana greška procene od 0,05 ili 5%.

Prikazivani su sledeći statistički deskriptivni parametri: minimalna i maksimalna vrednost, aritmetička sredina ($\bar{X}$), standardna devijacija (SD), medijana, interkvartilna razlika (25-75.percentil), indeks strukture (%) i 95% interval poverenja (95% IP).

Kolmogorov-Smirnov (i Shapiro-Wilk-ov test za uzorke manje od 50) bili su primenjeni u proceni normalnosti distribucije numeričkih obeležja.

Poređenje srednjih vrednosti numeričkih obeležja između dve nezavisne grupe ispitanika vršeno je Studentovim t-testom ili Man-Vitni U testom (Mann-Whitney U test), kada distribucija vrednosti nije ispunjavala zahteve normalnog rasporeda.

Za poređenje numeričkih vrednosti obeležja evidentiranih pre, intra i postoperativno (12h, 24h, 48h i 2meseca posle totalne tireoidektomije) u istoj grupi ispitanika korišćena je Fridmanova dvosmerma analiza varijanse sa rangovima (Friedman Test) i kao *post hoc* poređenje (između dva merenja) Vilkoksonov test sume rangova (Wilcoxon Signed Ranks Test) jer distribucija vrednosti nije ispunjavala zahteve normalnog rasporeda. Za poređenje učestalosti atributivnih obeležja sa dva modaliteta pri različitim testiranjima u istoj grupi ispitanika korišćen je Mek Nemarov test (McNemar test)

U ispitivanju povezanosti (korelacije) između numeričkih obeležja korišćen je Spearman-ov test korelacije rangova (Spearman's rho -) jer distribucija vrednosti nije ispunjavala zahteve normalnog rasporeda.

Logistička regresiona analiza je korišćena za procenu uticaja kliničkopatoloških i biohemijskih parametara na postoperativnu hipokalcemiju. Izračunate su vrednosti aproksimativnog relativnog rizika (odds ratio - OR, unakrsni odnos, količnik verovatnoće) i njegovog 95% intervala poverenja (95% confidens interval - CI, 95%IP). U multivarijantnoj analizi je primenjen metod ENTER. U ovom regresionom modelu se sve prediktorske promenljive ispituju u istom bloku, da bi se ocenila njihova prediktivna moć, dok se statistički uklanja uticaj ostalih prediktora u modelu.

Prediktivne karakteristike pojedinih numeričkih parametara (obeležja), kao i njihove granične (cut-off) vrednosti, koje najbolje diferenciraju hipokalcemične od ostalih ispitanika, kao i operisane sa i bez terapije - određivane su *ROC (Receiver operating characteristics) analizom*. Kao granične vrednosti definisane su one vrednosti kod kojih je zbir senzitivnosti i specifičnosti najveći.

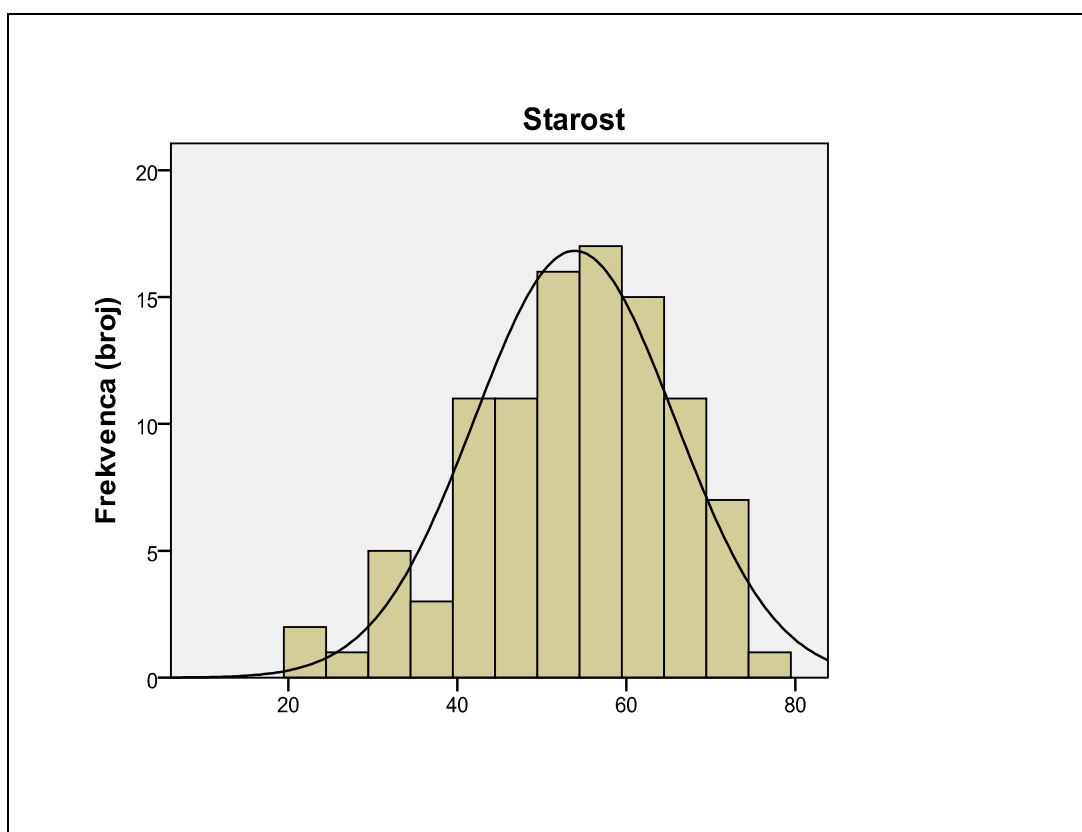
14. REZULTATI RADA

Od ukupnog broja od 100 pacijenata uključenih u ispitivanje, bilo je 17 muškaraca (17%) i 83 osobe ženskog pola (83%) (tabela 1 i grafikon 1).

Tabela 1: Distribucija ispitanika prema polu

Starost operisanih (godine)	Pol		Ukupno Broj/%
	Muškarci Broj/%	Žene Broj/%	
manje od 40	0/0	11/13	11
40 – 49	4/23	18/22	22
50 – 59	7/41	26/31	33
60 – 69	3/18	23/28	26
70 i više	3/18	5/6	8
Ukupno	17/100	83/100	100

Grafikon 1. Distribucija pacijenata po starosti



Najveći broj operisanih pacijenata je bio zastupljen među ispitanicima starim 50-59 godina i iznosio je ukupno 33%, dok je najmanji broj operisanih bio među godištem od 20-29 godina i iznosio je 3% (tabela 2).

Tabela 2: Starosna struktura operisanih pacijenata

Godište pacijenata	Broj pacijenata	Procenat
20-29	3	3%
30-39	8	8%
40-49	22	22%
50-59	33	33%
60-69	26	26%
70-79	8	8%
Ukupno	100	100%

Najčešći patohistološki entitet zastupljen sa 81% je bila polinodозна struma. Nodозна struma je bila zastupljena sa 10% dok je difuzna struma bila zastupljena sa 9% (tabela 3).

Iz ispitivanja su izuzeti svi pacijenti sa karcinomima zbog potencijalnog rizika od disekcije vrata i dodatne mogućnosti za povredu paratiroidnih žlezdi. Takodje su izuzeti svi pacijenti sa autoimunim bolestima (Graves-ova bolest) zbog kompleksne patogeneze za nastanak postoperativne hipokalcemije.

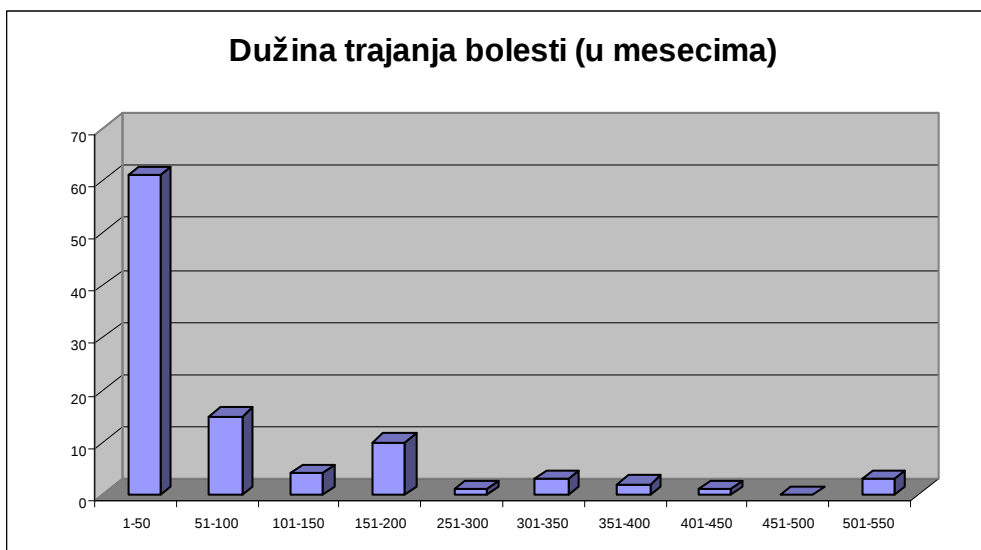
Tabela 3: Zastupljenost različitih patohistoloških tipova

Patohistološka dijagnoza	Broj pacijenata
Struma nodoza	10
Struma polinodoza	81
Struma diffusa	9
Ukupno	100

Dužina trajanja bolesti štitaste žlezde se kretala od 2 do 528 meseci. Najveći broj ispitanika je bio u grupi sa trajanjem bolesti do 50 meseci, iznoseći ukupno 61%, dok je najmanji broj ispitanika bio u grupi sa trajanjem bolesti između 251-300 i 401-450 meseci, iznoseći 1%. U periodu trajanja bolesti od 451-500 meseci nije bilo pacijenata (tabela 4 i grafikon 3).

Tabela 4: Dužina trajanja bolesti štitaste žlezde u mesecima pre hirurške intervencije

Dužina trajanja bolesti (u mesecima)	Broj pacijenata	Procenat
≤50	61	61%
51-100	15	15%
101-150	4	4%
151-200	10	10%
251-300	1	1%
301-350	3	3%
351-400	2	2%
401-450	1	1%
451-500	0	0%
501-550	3	3%
Ukupno	100	100%



Grafikon 3: Dužina trajanja bolesti štitaste žlezde u mesecima pre hirurške intervencije

Pre operacije, najniža vrednost TRAb-a (U/L) je iznosila 0, najviša vrednost je iznosila 1,8, dok je srednja vrednost iznosila 0,9; što bi govorilo u prilog činjenici da preoperativno nije bilo pacijenata sa dijagnostikovanom Graves-ovom bolešću.

Najniža vrednost PTH (pg/mL) je pre operacije iznosila 16, najviša vrednost je iznosila 63 dok je srednja vrednost iznosila 48,54; što bi govorilo u prilog činjenici da preoperativno nije bilo pacijenata sa poremećajem rada paratiroidnih žlezdi.

Najniža vrednost Ca (mmol/L) je pre operacije iznosila 2,15, najviša vrednost je iznosila 2,54 dok je srednja vrednost iznosila 2,32; ističući da preoperativno nije bilo pacijenata sa poremećajem vrednosti kalcijuma (tabela 5).

Tabela 5. Karakteristike kliničko-laboratorijskih parametara pre operacije

Parametri	Min-max	Xsr±SD	Medijana
Starost (godine)	22-75	53,55±11,87	55
Trajanje bolesti (meseći)	2-528	84,93±119,36	34,5
TSH (mIU/L)	0,2-3,55	1,22±0,57	1,125
T3 (nmol/L)	1,1-2,7	1,84±0,37	1,82
T4 (nmol/L)	20-198	105,68±33,20	108,01
FT3 (pmol/L)	1,44-5,99	4,37±1,06	4,41
FT4 (pmol/L)	3,94-22,24	14,50±3,44	13,92
Tg (ng/mL)	2,30-1786,50	182,49±340,76	70,04
TgAb(IU/mL)	0-14,28	10,31±16,72	2,43
TRAb (U/L)	0-1,80	2,36±7,54	0,9
TPOAb (IU/mL)	0,13-52,53	31,89±68,43	7,46
PTH (pg/mL)	16-63	48,17±15,05	48,54
Ca (mmol/L)	2,15-2,54	2,33±0,15	2,32
Jonizovani Ca (mmol/L)	0,96-1,39	1,21±0,07	1,22
P (mmol/L)	0,85-1,85	1,18±0,19	1,13
Vit D (nmol/L)	2,94-62,53	29,48±14,50	27,71
Calcitonin (pg/mL)	0-4,3	1,75±1,06	1,65

Pre operacije nije bilo ispitanika sa hipokalcemijom (serumski $\text{Ca} < 2,15 \text{ mmol/L}$), kao ni hiperkalcemičnih pacijenata.

Takodje nije bilo ni pacijenata sa sniženom ili povišenom funkcijom paratiroidnih žlezdi (15-65pg/mL).

Vrednost fosfora je preoperativno bilao u granicama normale kod 96 ispitanika dok je kod 4 ispitanika je bila povišena.

Neke vrednosti, kao što je, na primer, vitamin D, su kod svih pacijenata bile snižene (ispod granica normale), dok su vrednosti kalcitonina i TRAb-a, kod svih pacijenata bile u granicama normale (tabela 6).

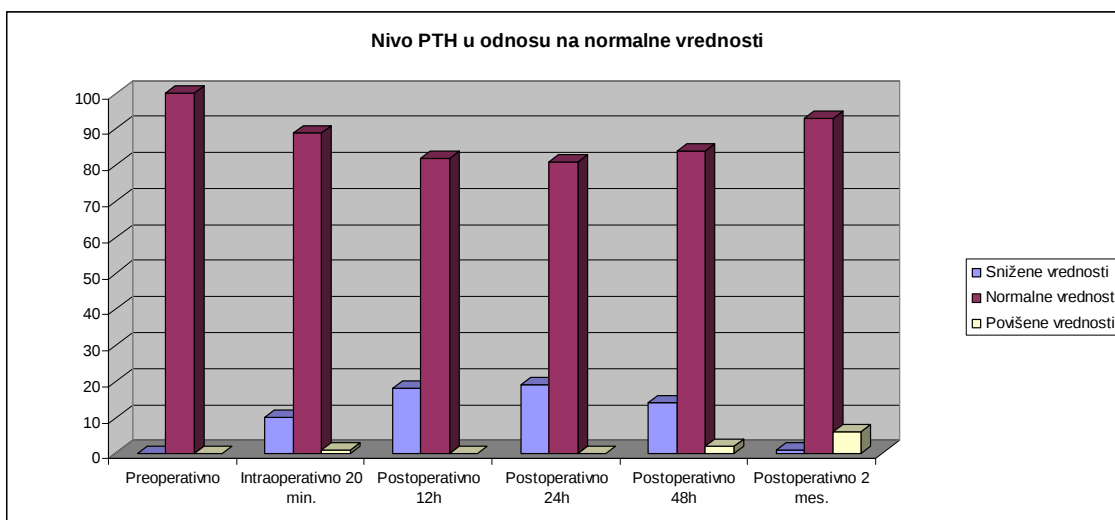
Tabela 6. Laboratorijski parametri pre operacije u odnosu na normalne vrednosti

Parametri (normalne vrednosti)	Snižene	Normalne	Povišene
TSH (0,4-3,5mLU/L)	26	73	1
T3 (1,22-2,43nmol/L)	4	90	6
T4 (63,2-141,9nmol/L)	7	88	5
FT3 (3,8-6,0pmol/L)	17	83	0
FT4 (11,45-22,65pmol/L)	17	83	0
Tg (1,4-78ng/mL)	0	55	45
AntiTgAt (0-4,0IU/mL)	0	75	25
TrAb (<1,8U/L)	0	100	0
TPOAb (0-9,0IU/mL)	0	53	47
PTH (15-65pg/mL)	0	100	0
Ca (2,2-2,65mmol/L)	0	100	0
Jonizovani Ca (1,13-1,32mmol/L)	8	86	6
P (0,8-1,55mmol/L)	0	96	4
Vit D (75-250nmol/L)	100	0	0
Calcitonin (<9,8pg/mL)	0	100	0

Nivo PTH postoperativno dostiže najniži nivo nakon 24 časa (ukupno 19 pacijenata ima snižen PTH), a potom počinje da raste, odnosno broj pacijenata sa sniženim PTH počinje da opada. Dva meseca nakon operacije kod 93 pacijenta su vrednosti PTH normalne, kod 1 je snižena vrednost, dok je 6 pacijenata sa povišenim vrednostima PTH u serumu (tabela 7 i grafikon 4).

Tabela 7. Odnos vrednosti parat-hormona kod ispitanika u odnosu na normalne vrednosti u različitim vremenskim intervalima merenja

Vreme određivanja	Snižene	Normalne	Povišene	Ukupno
Preoperativno	0	100	0	100
Intraoperativno 20 min.	10	89	1	100
Postoperativno 12h	18	82	0	100
Postoperativno 24h	19	81	0	100
Postoperativno 48h	14	84	2	100
Postoperativno 2 mes.	1	93	6	100



Grafikon 4. Odnos vrednosti parat-hormona kod ispitanika u odnosu na normalne vrednosti u različitim vremenskim intervalima merenja

Između vrednosti PTH (pg/mL) određivanih pre operacije, intraoperativno i postoperativno, u različitim vremenskim intervalima, postoji statistički visoko signifikantna razlika (Friedman =196,745; $p < 0,001$).

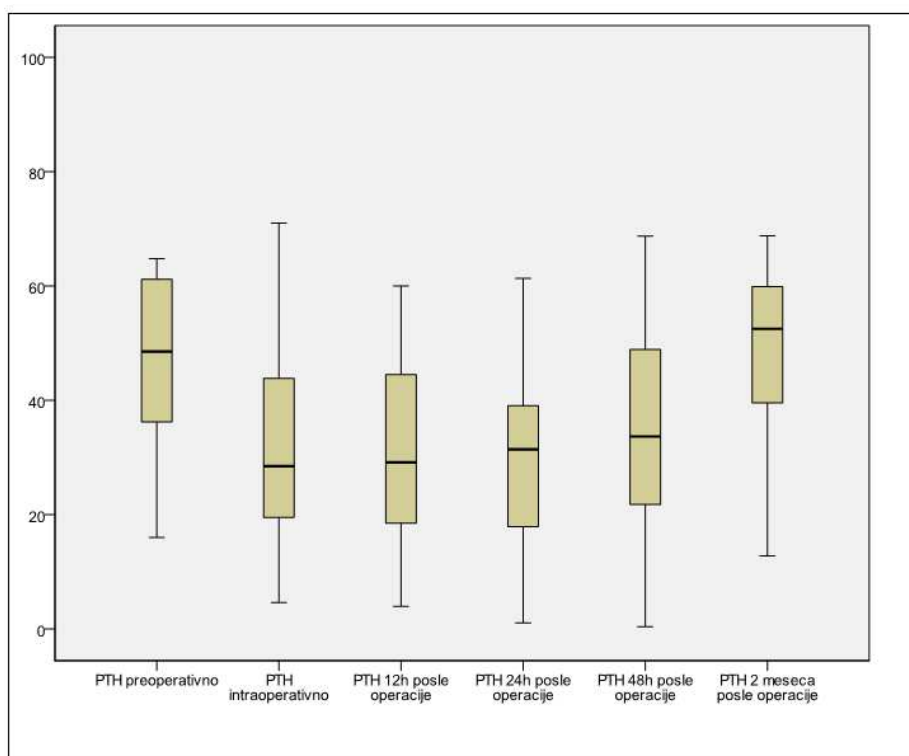
Vrednosti su najviše pre operacije (normalne). Zabeležen je nagli pad PTH (pg/mL), statistički signifikantan: intraoperativno ($Z = -6,416$; $p < 0,001$), prvih 12 sati posle operacije ($Z = -6,712$; $p < 0,001$) i prvog dana nakon tireoidektomije ($Z = -7,368$; $p < 0,001$). I drugog postoperativnog dana vrednosti su statistički značajno niže ($Z = -5,653$; $p < 0,001$), mada je evidentan početak rasta PTH.

Na kontrolnom pregledu posle 2 meseca vrednosti PTH se statistički značajno ne razlikuju od preoperativnih ($Z = -0,133$; $p = 0,894$; $p > 0,05$ ili NS) (tabela 8 i grafikon 5).

Tabela 8. Komparacija nivoa parat hormona pre, intra i postoperativno

Vreme određivanja	Min-max	Xsr±SD	Me	Z, p*
Preoperativno	16-63	48,17±15,05	48,54	-
Intraoperativno 20 min.	4,64-71,01	31,75±15,03	28,48	Z=-6,416 p<0,001
Postoperativno 12h	3,98-60,04	30,83±14,98	29,17	Z=-6,712 p<0,001
Postoperativno 24h	1,05-61,33	29,91±14,41	31,44	Z=-7,368 p<0,001
Postoperativno 48h	0,43-68,74	34,50±16,53	33,68	Z=-5,653 p<0,001
Postoperativno 2 mes.	12,81-68,80	48,48±14,60	52,51	Z=-0,133 p=0,894; NS

*Wilcoxon Signed Ranks Test



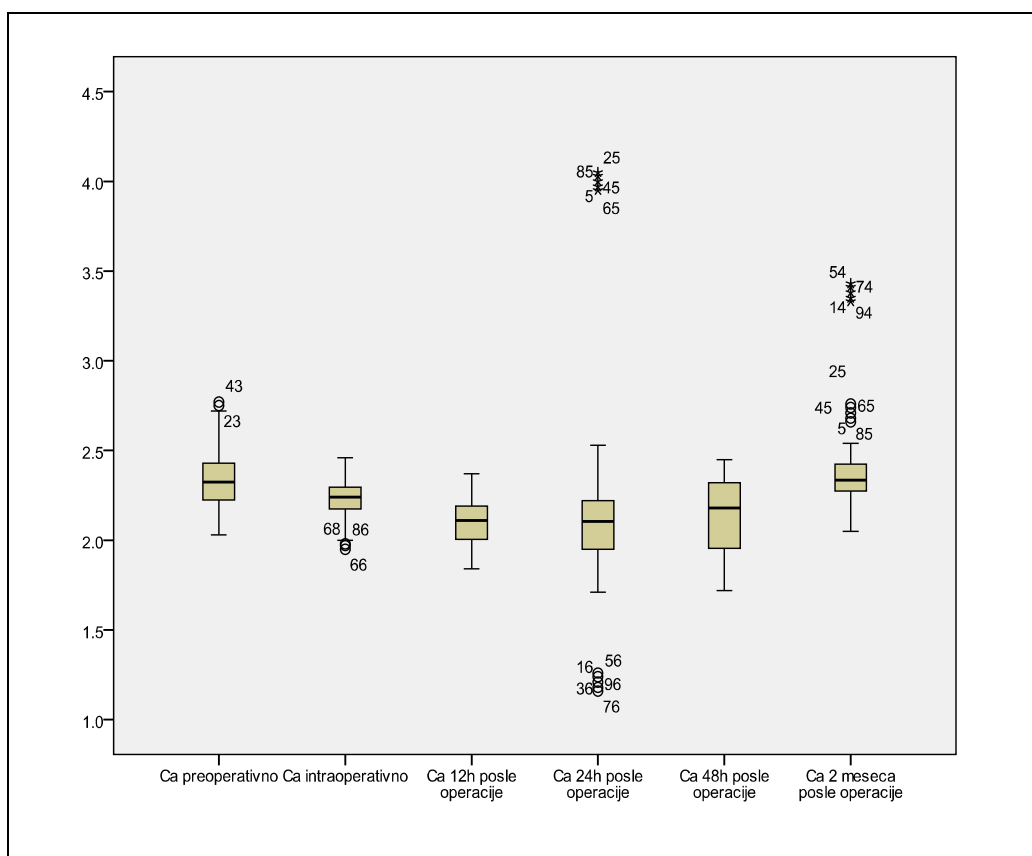
Grafikon 5. Nivo parat-hormona pre, intra i postoperativno

Izmedju vrednosti Ca (mmol/L) određivanih pre operacije, intraoperativno i postoperativno, u različitim vremenskim intervalima, postoji statistički visoko signifikantna razlika (Friedman =180,196; p<0,001) (tabela 9, grafikon 6).

Tabela 9. Nivo serumskog kalcijuma pre, intraoperativno i postoperativno

Vreme određivanja	Min-max	Xsr±SD	Me	Z, p*
Preoperativno	2,15-2,54	2,33±0,15	2,32	-
Intraoperativno 20 min.	1,95-2,46	2,22±0,11	2,24	Z=-5,948 p<0,001
Postoperativno 12h	1,84-2,37	2,10±0,13	2,11	Z=-8,369 p<0,001
Postoperativno 24h	1,16-4,05	2,15±0,50	2,10	Z=5,980 p<0,001
Postoperativno 48h	1,72-2,45	2,14±0,20	2,18	Z=-6,687 p<0,001
Postoperativno 2 mes.	2,05-3,43	2,40±0,26	2,33	Z=-1,571 p=0,116; NS

*Wilcoxon Signed Ranks Test



Grafikon 6. Nivo serumskog kalcijuma pre, intraoperativno i postoperativno

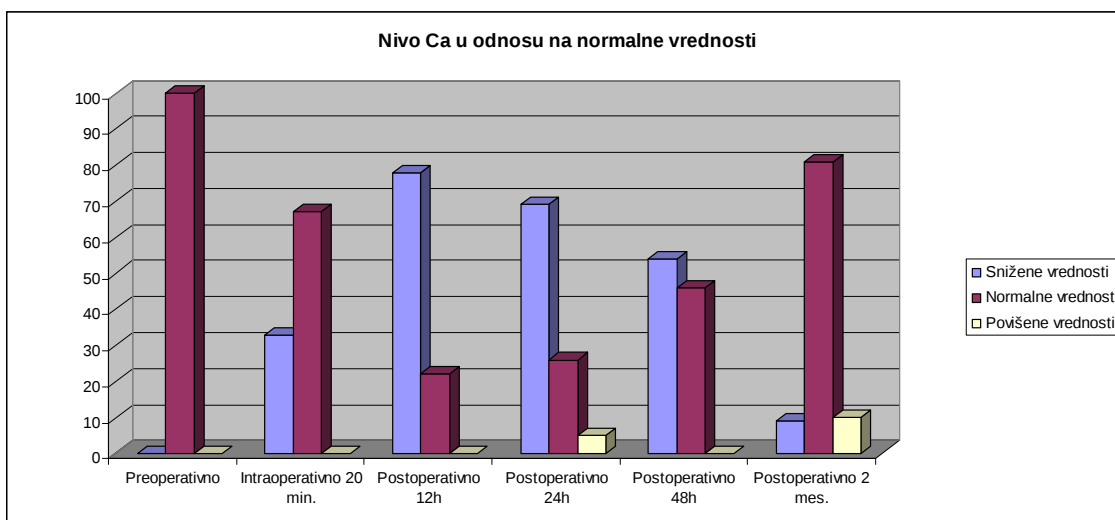
Vrednosti kalcijuma su bile najviše pre operacije. Zabeležen je nagli pad Ca (mmol/L), statistički signifikantan: intraoperativno ($Z=-5,948$; $p<0,001$), prvih 12 sati posle operacije ($Z=-8,369$; $p<0,001$) i prvog dana nakon tireoidektomije ($Z=-5,980$; $p<0,001$).

Takođe, drugog postoperativnog dana vrednosti su bile statistički značajno niže ($Z=-6,687$; $p<0,001$). Na kontrolnom pregledu posle 2 meseca vrednosti kalcijuma se statistički značajno nisu razlikovale od preoperativnih ($Z=-1,571$; $p=0,116$; $p>0,05$ ili NS).

Nivo kalcijuma postoperativno dostiže najniži nivo nakon 12 časova (ukupno 78 pacijenata ima snižen kalcijum), a potom počinje da raste, odnosno broj pacijenata sa sniženim kalcijumom počinje da opada. Postoperativno 2 meseca od operacije, 81 pacijent ima normalne vrednosti kalcijuma, 9 je sa sniženim vrednostima, dok je 10 pacijenata sa povišenim vrednostima kalcijuma u serumu (u odnosu na referentne vrednosti kalcijuma 2,2 do 2,65mmol/l) (tabela 10 i grafikon 7).

Tabela 10. Nivo serumskog kalcijuma u odnosu na normalne vrednosti u različitim intervalima merenja

Vreme određivanja	Snižene	Normalne	Povišene	Ukupno
Preoperativno	0	100	0	100
Intraoperativno 20 min.	33	67	0	100
Postoperativno 12h	78	22	0	100
Postoperativno 24h	69	26	5	100
Postoperativno 48h	54	46	0	100
Postoperativno 2 mes.	9	81	10	100



Grafikon 7. Nivo serumskega kalcijuma u odnosu na normalne vrednosti u različitim intervalima merenja

Preoperativno i postoperativno 2 meseca od operacije nije bilo hipokalcemičnih pacijenata (u odnosu na zadatu vrednost za hipokalcemiju $\text{Ca} \leq 15 \text{ mmol/l}$) (100%) (tabela 11 i grafikon 8).

Ispitivali smo ima li razlike u zastupljenosti hipokalcemije pre, intra i postoperativno.

U periodu pre operacije do intraoperativnog odredjivanja kalcijuma došlo je do povećanja broja hipokalcemičnih pacijenata za 21%, ali ne statistički značajno (McNemar Test, $p=0,064$; $p>0,05$ ili NS).

Od preoperativnog merenja kalcijuma do merenja kalcijuma 12 sati posle operacije došlo je do statistički signifikantnog povećanja učestalosti hipokalcemičnih pacijenata ($\chi^2=47,439$; $p=0,000$; $p<0,001$). Razlika je prisutna i izmedju intra i postoperativnog odredjivanja kalcijuma na 12h (hipokalcemija 21%:64%) i statistički je značajna. Sa 21% registrovanih hipokalcemičnih ispitanika intraoperativno, došlo je do povećanja tako da ih 12 sati posle operacije ima najviše (64%) ($\chi^2=39,200$; $p=0,000$; $p<0,001$).

Preoperativno nije bilo hipokalcemičnih ispitanika a 24 sata posle operacije 61%. Ova razlika je statistički signifikantna ($\chi^2=38,726$; $p=0,000$; $p<0,001$). Razlika je prisutna i izmedju intra i postoperativnog odredjivanja kalcijuma (24h). Sa 21%

registrovanih hipokalcemičnih ispitanika intraoperativno, došlo je do povećanja, tako da ih 24 sata posle operacije ima 61% ($\chi^2=28,167$; $p=0,000$; $p<0,001$).

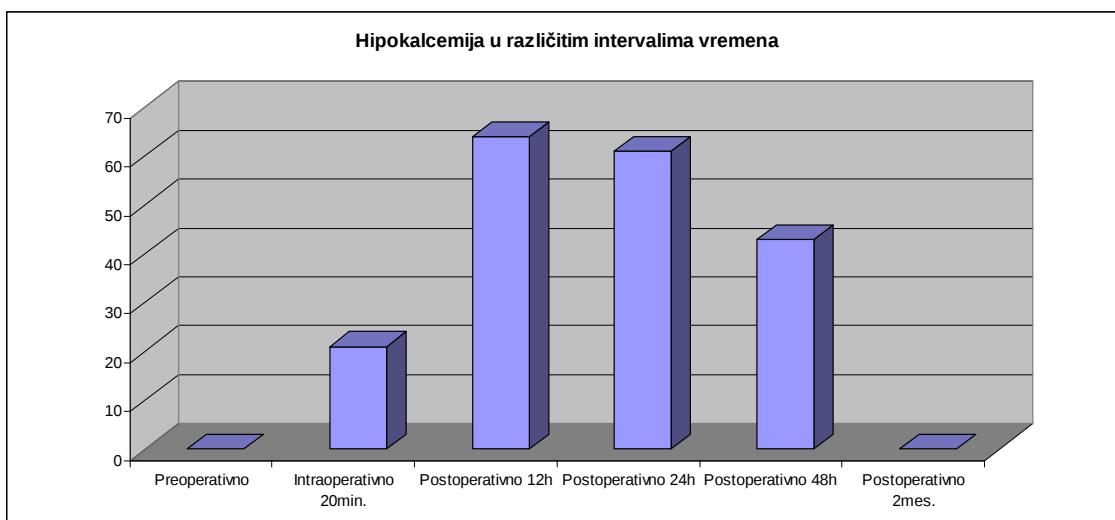
Prisutna razlika u zastupljenosti hipokalcemije između postoperativnog određivanja kalcijuma na 12 i 24 sata (64%:61%) nije statistički značajna (McNemar Test, $p=0,690$; $p>0,05$ ili NS).

Od preoperativnog do merenja kalcijuma 48 sati posle operacije došlo je do statistički signifikantnog povećanja hipokalcemičnih pacijenata ($\chi^2=20,891$; $p=0,000$; $p<0,001$). Prisutna razlika u zastupljenosti hipokalcemije između postoperativnog određivanja kalcijuma na 24 i 48 sati (64%:43%) je statistički značajna (McNemar Test, $p=0,000$; $p<0,001$)

Na kontrolnom pregledu, posle 2 meseca nakon operacije, nema hipokalcemičnih pacijenata, tako da je stanje blisko preoperativnom nalazu (McNemar Test, $p=0,210$; $p>0,05$ ili NS) (tabela 11 i grafikon 8).

Tabela 11. Učestalost hipokalcemije u odnosu na zadatu vrednost hipokalcemije u različitim intervalima merenja

Vreme određivanja	Procenat ispitanika sa hipokalcemijom
Preoperativno	0
Intraoperativno 20 min.	21
Postoperativno 12h	64
Postoperativno 24h	61
Postoperativno 48h	43
Postoperativno 2 mes.	0



Grafikon 8. Učestalost hipokalcemije u odnosu na zadatu vrednost hipokalcemije u različitim intervalima merenja

Između vrednosti P (mmol/L) određivanih pre operacije, intraoperativno i postoperativno, u različitim vremenskim intervalima, postoji statistički visoko signifikantna razlika (Friedman =53,934; $p < 0,001$).

Intraoperativno izmerene vrednosti fosfora (mmol/L) su statistički signifikantno više ($Z = -2,398$; $p = 0,016$; $p < 0,05$) u odnosu na preoperativne. Izmerene vrednosti fosfora, 12 sati posle operacije, statistički se značajno razlikuju od preoperativnih ($Z = -4,039$; $p < 0,001$).

Prvog dana (24h) nakon tireoidektomije ($Z = -1,857$; $p = 0,063$; $p > 0,05$ ili NS).

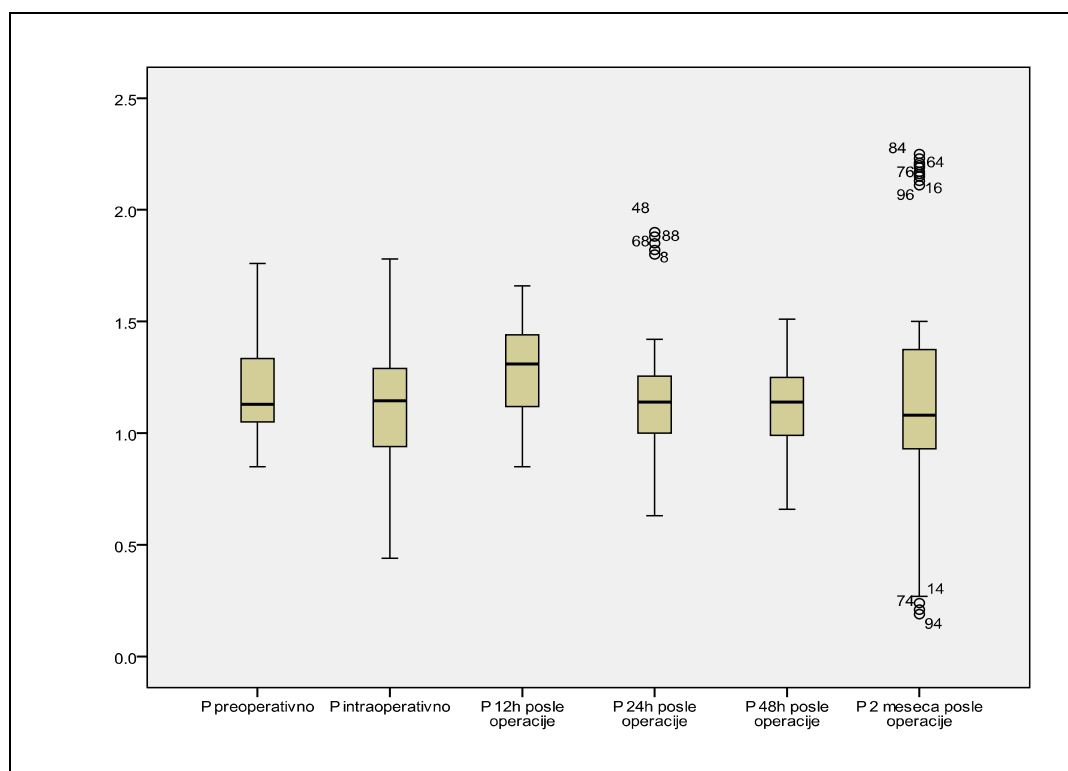
Drugog postoperativnog dana 48h ($Z = -1,360$; $p = 0,174$; $p > 0,05$ ili NS).

Na kontrolnom pregledu posle 2 meseca vrednosti fosfora se statistički značajno ne razlikuju od preoperativnih ($Z = -0,666$; $p = 0,506$; $p > 0,05$ ili NS) (tabela 12 i grafikon 9).

Tabela 12. Nivo fosfora pre, intra i postoperativno u različitim intervalima merenja

Vreme odredivanja	Min-max	Xsr±SD	Me	Z, p*
Preoperativno	0,85-1,85	1,18±0,19	1,13	-
Intraoperativno 20 min.	0,4-1,8	1,12±0,30	1,14	Z=-2,398 p<0,05
Postoperativno 12h	0,9-1,7	1,29±0,22	1,31	Z=-4,039 p<0,001
Postoperativno 24h	0,63-1,90	1,14±0,24	1,14	Z=-1,857 p>0,05
Postoperativno 48h	0,7-1,5	1,14±0,20	1,14	Z=-1,360 p>0,05
Postoperativno 2 mes.	0,19-2,25	1,17±0,43	1,08	Z=-0,666 p>0,05

*Wilcoxon Signed Ranks Test

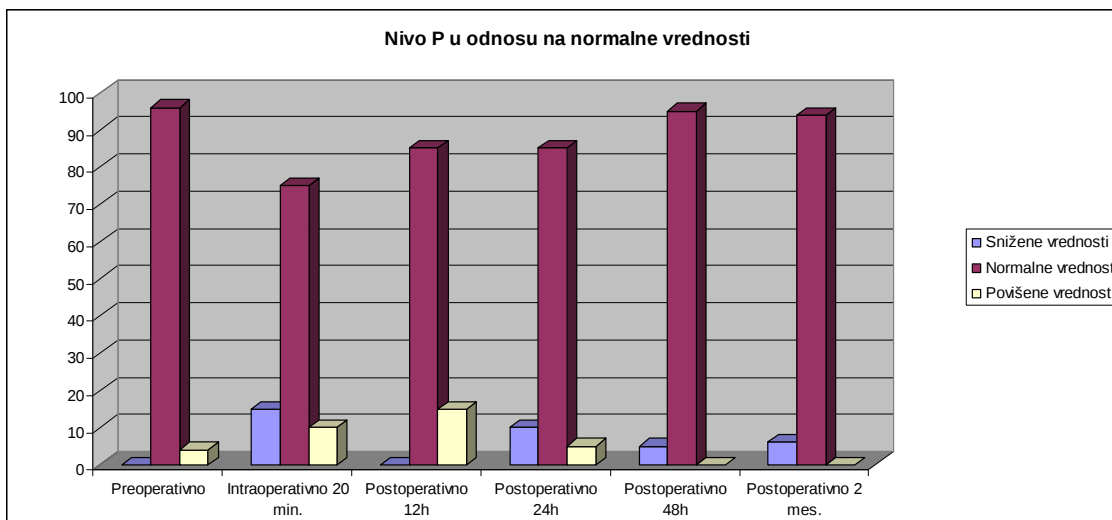


Grafikon 9. Nivo fosfora pre, intra i postoperativno u različitim intervalima merenja

Nivo fosfora postoperativno dostiže najviši nivo nakon 12 časova (ukupno 15 pacijenata ima povišene vrednosti fosfora), a potom počinje da opada, odnosno broj pacijenata sa povišenim fosforom počinje da opada. Postoperativno 2 meseca od operacije, 94 pacijenta ima normalne vrednosti fosfora, 6 je sa sniženim vrednostima, dok pacijenata sa povišenim vrednostima fosfora u serumu nije bilo (tabela 13 i grafikon 10).

Tabela 13. Nivo fosfora u odnosu na normalne vrednosti u različitim intervalima merenja

Vreme određivanja	Snižene	Normalne	Povišene	Ukupno
Preoperativno	0	96	4	100
Intraoperativno 20 min.	15	75	10	100
Postoperativno 12h	0	85	15	100
Postoperativno 24h	10	85	5	100
Postoperativno 48h	5	95	0	100
Postoperativno 2 mes.	6	94	0	100



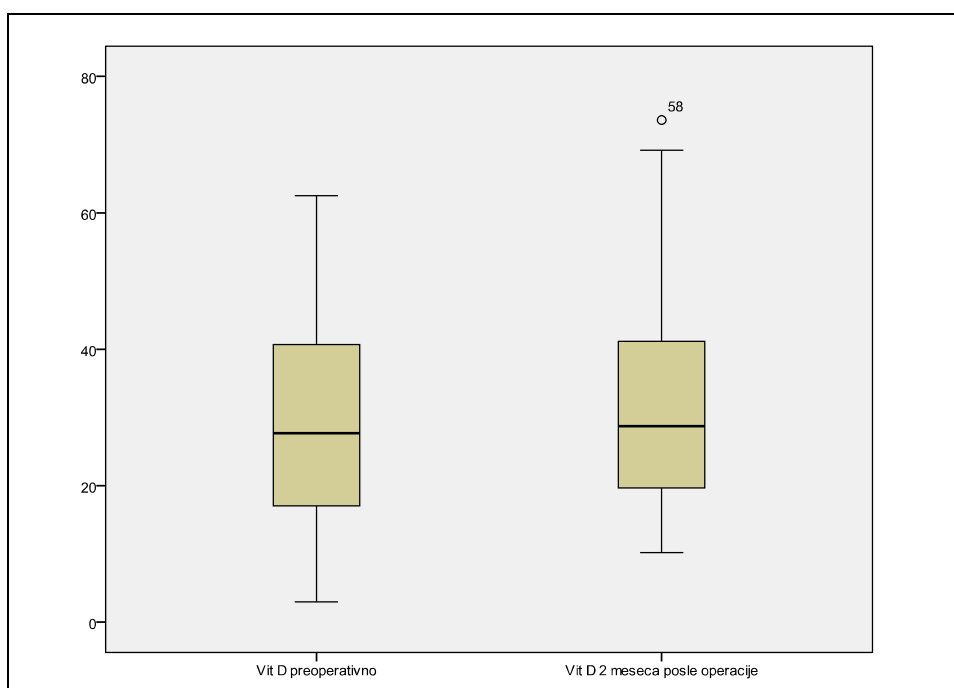
Grafikon 10. Nivo fosfora u odnosu na normalne vrednosti u različitim intervalima merenja

Preoperativno je kod svih ispitanika zabeležen snižen nivo vitamina D u odnosu na normalne vrednosti (100%). Na kontrolnom pregledu posle 2 meseca, vrednosti vitamina D se statistički značajno ne razlikuju od preoperativnih ($Z=-1,124$; $p=0,261$; $p>0,05$ ili NS) (tabela 14 i grafikon 11).

Najniža vrednost vitamina D preoperativno je iznosila 2,94 nmol/L dok je najviša vrednost iznosila 62,53 nmol/L. Postoperativno 2 meseca imamo blagi porast vrednosti vitamina D, ali i dalje ispod referentnih vrednosti. Najniža vrednost vitamina D je iznosila 10,20 nmol/L dok je najviša vrednost iznosila 73,60 nmol/L.

Tabela 14. Nivo vitamina D preoperativno i dva meseca posle totalne tireoidektomije

Vreme određivanja	Min-max	Xsr±SD	Me	25-75.percentil
Preoperativno	2,94-62,53	29,48±14,50	27,71	17,00-40,81
Postoperativno 2 mes.	10,20-73,60	31,88±14,97	28,72	19,62-41,17



Grafikon 11. Nivo vitamina D preoperativno i dva meseca posle totalne tireoidektomije

Hirurška trauma je povećala broj pacijenata sa hipokalcemijom. Maksimalno ih je bilo 64% i to 12 sati posle totalne tireoidektomije. Posle toga se zastupljenost hipokalcemije medju ispitanicima smanjuje, a kalcijum se normalizuje u toku dva meseca postoperativno.

Intraoperativno je u cilju sagledavanja uticaja hirurške traume na rad paratiroidnih žlezda i hipokalcemiju, praćena i težina operisane štitaste žlezde, dužina trajanja hirurške intervencije, postoperativno krvarenje, količina sakupljene krvi na drenu tokom postoperativnog perioda do trenutka ekstrakcije istog, kao i broj identifikovanih paratiroidnih žlezdi intraoperativno kod operisanih pacijenata.

Najmanja težina operisane štitaste žlezde iznosila je 15g dok je najveća težina iznosila 238g, srednja vrednost 69,11g. Najkraće trajanje hirurške intervencije je iznosilo 45 minuta dok je najduže trajanje hirurške intervencije iznosilo 215 minuta kod pacijentkinje sa retrosternalnom strumom kod koje je u cilju hirurške intervencije radjena i parcijalna sternotomija.

Zabeleženo postoperativno krvarenje je iznosilo od 0 mL do 550 mL kod jedne pacijentkinje, kod koje je kasnije postoperativno krvarenje spontano prestalo, tako da nije bilo potrebe za reintervencijom (tabela 15).

Na seriji od 100 pacijenata, kod 12 pacijenata je identifikovano po 3 paratiroidne žlezde, dok je kod ostalih 88 pacijenata identifikovano po četiri paratiroidne žlezde (tabela 16).

Tabela 15. Odnos težine štitaste žlezde, dužine trajanja operacije i postoperativnog krvarenja

Izabrani parametri	Min- max	Xsr±SD	Me
Tezina zlezde (g)	5-238	69.11±58.46	46.50
Duzina trajanja operacije (min.)	45-215	104.80±36.459	105.00
Postoper krvarenje (mL)	0-550	117.20±119.53	75.00

Tabela 16. Broj pacijenata sa identifikovanih 3 ili 4 paratiroidnih žlezdi

Izabrani parametar	Identifikovane 4 paratiroidne žlezde	Identifikovane 3 paratiroidne žlezde	Ukupno
Broj pacijenata	88	12	100

Univarijantnom logističkom regresionom analizom je kao najvažnija varijabla za nastanak intraoperativne hipokalcemije nađen **indeks pada PTH od preoperativne do intraoperativne vrednosti** (OR=1,034; p=0,003; p<0,01).

Ovom analizom su nađene i ostale varijable koje imaju signifikantan uticaj na nastanak hipokalcemije, i to: **preoperativno izmerene vrednosti kalcijuma** (OR=0,004; p= 0,008; p<0,01), **vitamina D** (OR=0,926; p=0,001) i **kalcitonina** (OR=0,413; p=0,003 p<0,01) (tabela 17). Svi ostali ispitivani parametri nisu imali signifikantan uticaj na nastanak postoperativne hipokalcemije nakon totalne tiroidektomije.

Tabela 17. Uticaj različitih varijabli na nastanak hipokalcemije dobijen univarijantnom logističkom regresionom analizom.

Parametar (karakteristika)	OR	Granice 95% IP za OR		p
		Donja	Gornja	
Starost (godine)	1,023	0,980	1,069	0,297
Pol	0,837	0,242	2,896	0,779
Trajanje bolesti (meseci)	0,997	0,991	1,002	0,252
Krvarenje (mL)	0,998	0,994	1,003	0,436
PTH (pg/mL)	0,992	0,961	1,025	0,642
% pada PTH (20 min.)	1,034	1,012	1,056	0,003
Ca (mmol/L)	0,004	0,000	0,227	0,008
Jonizovani Ca (mmol/L)	0,230	0,000	135,783	0,652
P (mmol/L)	0,355	0,025	5,074	0,445
Vit D (nmol/L)	0,926	0,885	0,970	0,001
Calcitonin (pg/mL)	0,413	0,229	0,745	0,003

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnije prediktore intraoperativne hipokalcemije potvrdila: **procenat pada vrednosti PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja, kao i preoperativno izmerene vrednosti kalcijuma i vitamina D**.

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažniju prediktor varijablu za nastanak hipokalcemije potvrdila indeks pada vrednosti PTH od preoperativnog do intraoperativnog merenja (OR=1,049; p=0,003; p<0,01).

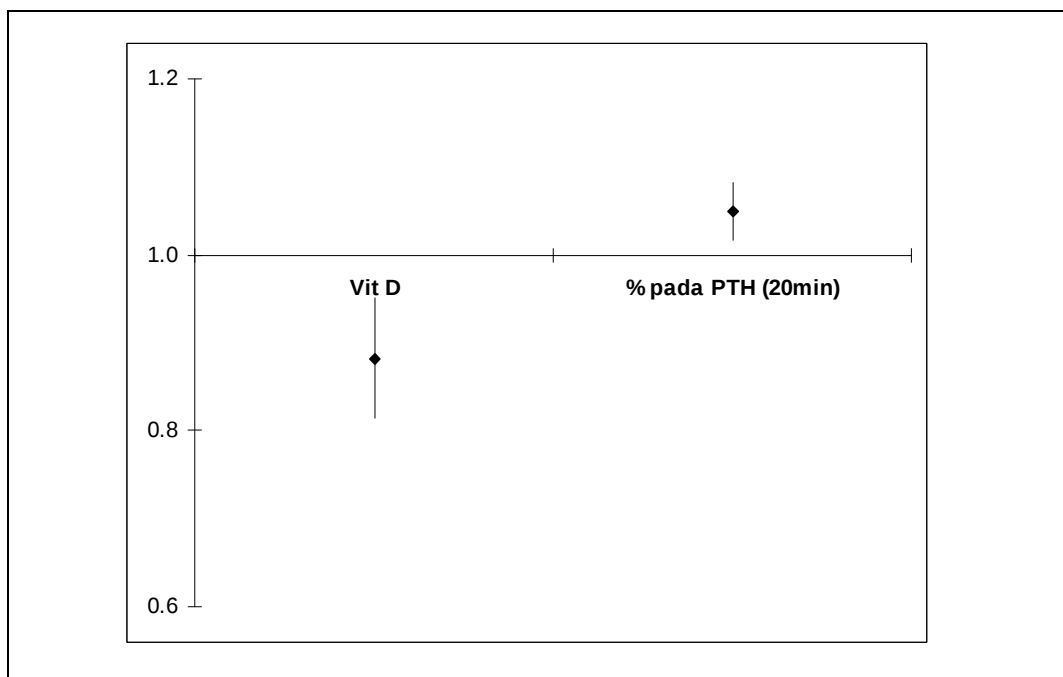
Svako povećanje indeksa pada PTH za 1% povećava rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 4,9% (1,7-8,3%).

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom su kao prediktor varijable za nastanak hipokalcemije utvrđene još i preoperativno izmerene vrednosti **kalcijuma** (OR=0,000; p=0,001) i **vitamina D** (OR=0,881; p=0,001).

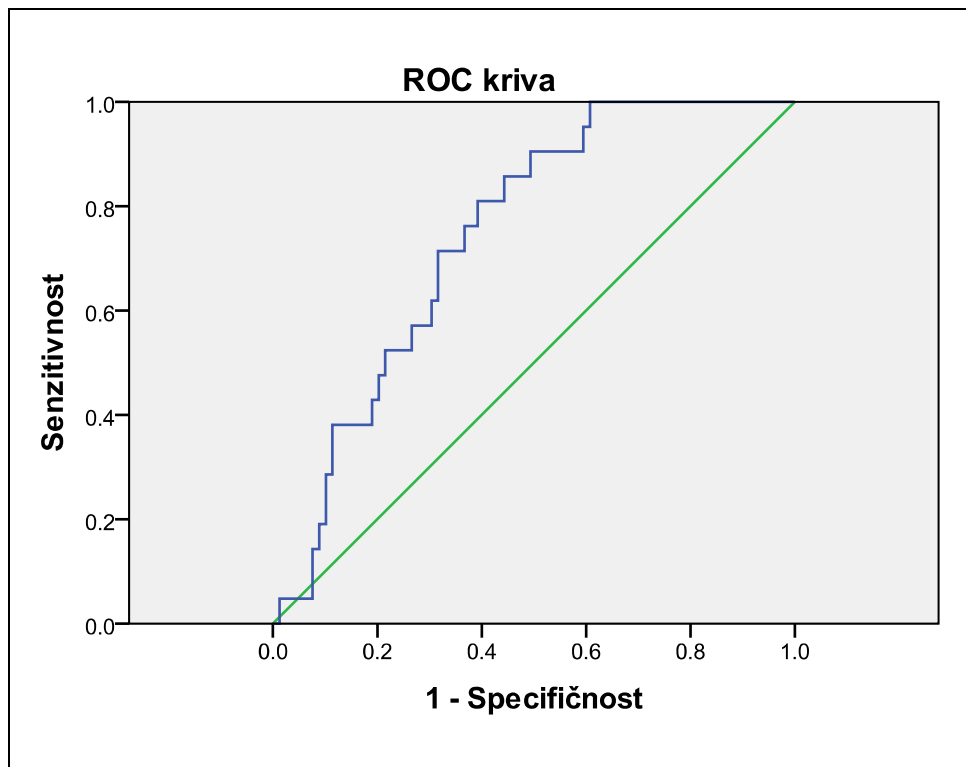
Svako povećanje nivoa kalcijuma preoperativno za 1 mmol/L smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 100% (99,5-100,0%). Svako povećanje vrednosti vitamina D preoperativno za 1nmol/L smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 11,9% (4,9-18,5%) (tabela 18 i grafikon 12 i 13).

Tabela 18. Multivarijantna logistička regresiona analiza povezanosti između ispitivanih parametara i intraoperativne hipokalcemije

Parametar (karakteristika)	OR	Granice 95% IP za OR		p
		Donja	Gornja	
Ca preoperativno (mmol/L)	0,000	0,000	0,005	0,001
Vit D preoperativno (nmol/L)	0,881	0,815	0,951	0,001
Calcitonin (pg/mL)	1,378	0,577	3,925	0,470
% pada PTH (20 min.)	1,049	1,049	1,017	0,003
Konstanta	0,000			0,001



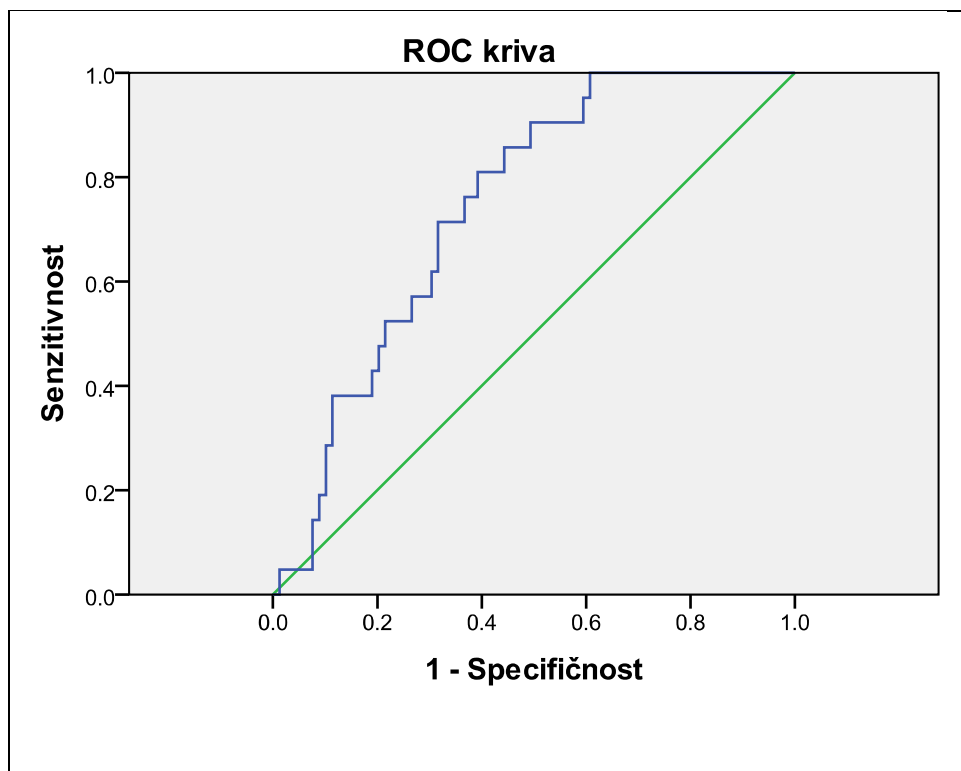
Grafikon 12. Uticaj i 95% interval poverenja za indeks pada vrednosti PTH (od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja) i preoperativne vrednosti vitamina D u odnosu na intraoperativnu hipokalcemiju



Grafikon 13. Vrednosti OR i njihovih 95% intervala poverenja multivarijantne logističke regresione analize

ROC analiza je sprovedena kako bi se odredile granične (cut-off) vrednosti numeričkih obeležja (statistički značajnih u multivarijantnom regresionom modelu) koje najbolje diferenciraju hipokalcemične od ostalih ispitanika u uzorku.

Površina ispod krive za skor 10 je nešto manja i iznosi 0,831, statistički je značajna ($p < 0,001$), a njen 95% IP se kreće od 0,774 do 0,888. I ovaj skor poseduje veoma zadovoljavajuće klasifikacione karakteristike, tek neznatno slabije od skora 7 (grafikon 13).



Grafikon 14. ROC kriva za predikciju intraoperativne hipokalcemije na osnovu preoperativnih vrednosti vitamina D

Izgled ROC krive ukazuje na dobre klasifikacione karakteristike izmerenih preoperativnih vrednosti vitamina D u diferenciranju ispitanika na one sa intraoperativnom hipokalcemijom i ostale. Kriva nigde ne dodiruje i ne preseca referentnu liniju. Površina ispod krive (AUC) iznosi 0,750 i statistički je značajna ($p < 0,001$), a njen 95% IP id 0,648 do 0,851 ukazuje na zadovoljavajuće klasifikacione karakteristike (grafikon 14).

ROC analiza ukazuje da vrednost parametra **procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja**, koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez intraoperativne hipokalcemije, iznosi **43,24%** pri čemu je senzitivnost 81%, specifičnost iznosi 61%, a njihov zbir je tada najveći. Preoperativna vrednost **vitamina D** koja najbolje diferencira ispitanike iznosi **26,20 nmol/L** pri čemu je senzitivnost 81%, a specifičnost iznosi 63% (tabela 19).

Tabela 19. Određivanje graničnih (cut-off) vrednosti parametara koje najbolje razdvajaju intraoperativno hipokalcemične od ostalih ispitanika, rezultati ROC analize

Parametar	Vrednost	Senzitivnost	Specifičnost	Zbir senzitivnosti i specifičnosti
% pada PTH (20min)	-87,239	1,000	0,000	1,000
	...	...	...	...
	39,967	0,810	0,557	1,367
	41,653	0,810	0,570	1,380
	42,058	0,810	0,582	1,392
	42,725	0,810	0,595	1,405
	43,238	0,810	0,608	1,418
	43,399	0,762	0,608	1,370
	43,488	0,762	0,620	1,382
	44,047	0,762	0,633	1,395
	44,589	0,714	0,633	1,347
	...	...	...	...
	91,945	0,000	1,000	1,000
Vitamin D preoperativno	1,940	0,000	100,0	100,0
	...	...	...	...
	26,200	0,810	0,633	1,443
	26,700	0,810	0,620	1,430
	27,245	0,810	0,608	1,418
	27,495	0,810	0,595	1,405
	27,710	0,857	0,595	1,452
	27,860	0,857	0,582	1,439
	...	...	...	...
	63,530	100,0	0,000	100,0

Univarijantna logistička regresiona analiza je kao obeležja povezana sa značajnim **uticajem** za nastanak hipokalcemije (12h posle operacije) potvrdila: **težinu uklonjene štitne žlezde** (OR=1,016; p=0,003; p<0,01), **dužinu trajanja operacije** (OR=1,022; p=0,002; p<0,01), **intraoperativna vrednost PTH** (OR=0,922; p=0,000; p<0,001) i **postoperativna vrednost PTH (12h)**, (OR=0,894; p=0,000; p<0,001), **procenat pada vrednosti PTH od preoperativnog do intraoperativnog merenja**

(OR=1,025; p=0,000; p<0,001) i **procenat pada PTH od preoperativnog do odredjivanja vrednosti 12h posle operacije** (OR=1,033; p=0,000; p<0,001).

Signifikantne varijable za nastanak hipokalcemije (12h posle operacije) su: **preoperativno izmerene vrednosti fosfora** (OR=0,140; p= 0,011; p<0,05) i **kalcitonina** (OR=0,553; p=0,006 p<0,01) (tabela 20).

Tabela 20. Povezanost između ispitivanih parametara i postoperativne hipokalcemije (12h), rezultati univarijantne logističke regresione analize

Parametar (karakteristika)	OR	Granice 95% IP za OR		p
		Donja	Gornja	
Starost (godine)	1,016	0,982	1,052	0,363
Pol	0,964	0,324	2,869	0,947
Trajanje bolesti (meseci)	1,001	0,997	1,005	0,572
Težina tireoideje (gr)	1,016	1,005	1,026	0,003
Trajanje operacije (min.)	1,022	1,008	1,036	0,002
Krvarenje (mL)	0,998	0,995	1,002	0,282
PTH preoperativno (pg/mL)	0,991	0,964	1,018	0,515
PTH intraoperativno (pg/mL)	0,922	0,890	0,955	0,000
% pada PTH intraop. (20 min.)	1,025	1,012	1,038	0,000
PTH postoperativno 12h (pg/mL)	0,894	0,856	0,934	0,000
% pada PTH postoperativno (12h)	1,033	1,018	1,048	0,000
Ca preoperativno (mmol/L)	0,095	0,006	1,596	0,102
Jonizovani Ca (mmol/L)	0,006	0,000	2,775	0,103
P preoperativno (mmol/L)	1,157	0,135	9,931	0,894
P intraoperativno (mmol/L)	0,140	0,031	0,641	0,011
Vit D preoperativno (nmol/L)	0,996	0,968	1,024	0,763
Calcitonin preoperativno (pg/mL)	0,553	0,363	0,842	0,006

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnije prediktore hipokalcemije registrovane 12h posle operacije potvrdila: **trajanje operacije i preoperativno izmerene vrednosti kalcitonina**.

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao signifikantnu varijablu za nastanak hipokalcemije (12h) potvrdila **trajanje operacije** (OR=1,022; p=0,050).

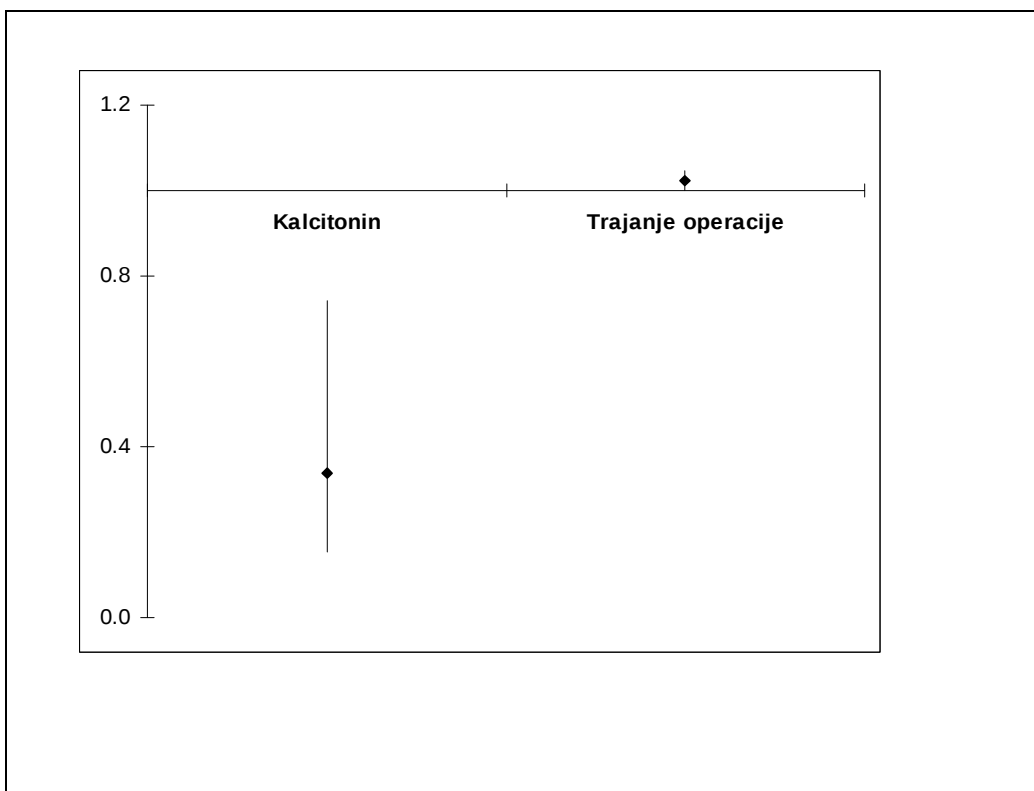
Svako produžavanje operacije za 1 minut povećava rizik od nastanka hipokalcemije 12h nakon operacije za 2,2% (0-4,5%).

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao značajnu varijablu za nastanak hipokalcemije (12h) potvrdila **preoperativno izmerene vrednosti kalcitonina** (OR=0,339 p=0,007; p<0,01).

Svako povećanje preoperativno izmerenog nivoa kalcitonina za 1 pg/mL smanjuje rizik od pojave hipokalcemije 12h nakon operacije za 66,1% (25,8-84,5%) (tabela 21, grafikon 15).

Tabela 21. Povezanost između ispitivanih parametara i postoperativne hipokalcemije (12h), rezultati multivarijantne logističke regresione analize

Parametar (karakteristika)	OR	Granice 95% IP za OR		p
		Donja	Gornja	
Calcitonin preoperativno (pg/mL)	0,339	0,155	0,742	0,007
Trajanje operacije (min.)	1,022	1,000	1,045	0,050
Težina tireoideje (gr)	1,016	0,997	1,035	0,091
P intraoperativno (mmol/L)	4,144	0,290	59,188	0,295
PTH intraoperativno (pg/mL)	0,614	0,360	1,045	0,072
% pada PTH intraoperativno (20 min.)	0,774	0,590	1,015	0,064
PTH postoperativno 12h (pg/mL)	1,426	0,861	2,359	0,168
% pada PTH postoperativno (12h)	1,290	0,990	1,682	0,059
Konstanta	11,252			0,423



Grafikon 15. Uticaj i 95% intervali poverenja za preoperativne vrednosti kalcitonina i trajanje operacije u odnosu na postoperativnu hipokalcemiju (12h)

Univarijantna logistička regresiona analiza je kao obeležja povezana sa značajnim **uticajem** za nastanak hipokalcemije (24h posle operacije) potvrdila: **dužinu trajanja bolesti** (OR=1,007; $p=0,022$; $p<0,05$), **težinu uklonjene štitne žlezde** (OR=1,010; $p=0,017$; $p<0,05$), **procenat pada vrednosti PTH od preoperativnog do intraoperativnog merenja** (OR=1,034; $p=0,000$; $p<0,001$), **procenat pada PTH od preoperativnog do odredjivanja vrednosti 12h posle operacije** (OR=1,042; $p=0,000$; $p<0,001$), **procenat pada PTH od preoperativnog do odredjivanja vrednosti 24h posle operacije** (OR=1,042; $p=0,000$; $p<0,001$) i **vrednosti fosfora 12h posle tireoidektomije** (OR=24,300; $p=0,003$ $p<0,01$).

Obeležja povezana sa značajnim **padom** uticaja za nastanak hipokalcemije (24h posle operacije) su: **preoperativno izmerene vrednosti kalcitonina** (OR=0,657; p=0,038 p<0,05), **intraoperativno odredjivane vrednosti fosfora** (OR=0,108; p=0,005; p<0,01) i **PTH** (OR=0,925; p= 0,000; p<0,001), **veći broj intraoperativno identifikovanih paratireoidnih žlezdi** (OR=0,107; p= 0,036; p<0,05) kao i **postoperativno izmerene vrednosti PTH nakon 12h** (OR=0,917; p= 0,000; p<0,001) i **24h** (OR=0,944; p= 0,001) (tabela 22).

Tabela 22. Povezanost između ispitivanih parametara i postoperativne hipokalcemije (24h) dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom

Parametar (karakteristika)	OR	Granice 95% IP za OR		p
		Donja	Gornja	
Starost (godine)	0,989	0,956	1,024	0,538
Pol	1,116	0,386	3,227	0,840
Trajanje bolesti (meseci)	1,007	1,001	1,012	0,022
Težina tireoideje (gr)	1,010	1,002	1,019	0,017
Trajanje operacije (min.)	1,008	0,996	1,019	0,203
Krvarenje (mL)	0,998	0,995	1,001	0,216
Broj paratireoidnih žlezda	0,107	0,013	0,0863	0,036
PTH preoperativno (pg/mL)	1,021	0,993	1,050	0,137
PTH intraoperativno (pg/mL)	0,925	0,894	0,958	0,000
% pada PTH intraop. (20 min.)	1,034	1,019	1,049	0,000
PTH postoperativno 12h (pg/mL)	0,917	0,884	0,951	0,000
% pada PTH postoperativno (12h)	1,042	1,024	1,059	0,000
PTH postoperativno 24h (pg/mL)	0,944	0,914	0,976	0,001
% pada PTH postoperativno (24h)	1,034	1,016	1,053	0,000
P preoperativno (mmol/L)	4,017	0,440	36,652	0,218
P intraoperativno (mmol/L)	0,108	0,023	0,506	0,005
P postoperativno 12h (mmol/L)	24,300	3,051	193,563	0,003
Vit D preoperativno (nmol/L)	0,980	0,953	1,008	0,163
Calcitonin preoperativno (pg/mL)	0,657	0,441	0,978	0,038

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnija obeležja povezana sa značajnim **porastom** verovatnoće za nastanak hipokalcemije registrovane 24h posle operacije utvrdila: **procenat pada PTH od preoperativnog do odredjivanja vrednosti 12h posle operacije** (OR=4,140; p=0,007; p<0,01), **težinu tireoideje** (OR=0,902; p=0,040; p<0,05) i **procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti** (OR=0,262; p=0,003; p<0,01)

Svako povećanje težine odstranjene štitne žlezde za 1g povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 9,8% (0,5-18,2%).

Svako povećanje indeksa pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti za 1%, povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 73,8% (37,1-89%).

Svako povećanje indeksa pada PTH od preoperativnog do odredjivanja vrednosti 12h posle operacije za 1% povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije 4,14 puta (1,5-11,7 puta).

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnija obeležja koja smanjuju verovatnoću nastanka hipokalcemije (24h nakon operacije) potvrdila: **preoperativno izmerene vrednosti kalcitonina (OR=0,030; p=0,011; p<0,05), postoperativno izmerene vrednosti PTH nakon 12h (OR=7,866; p=0,024; p<0,05), broj inatoperativno identifikovanih paratireoidnih žlezdi (OR=0,005; p=0,024; p<0,05), intraoperativno odredjivane vrednosti PTH (OR=0,109; p=0,002; p<0,01), zatim procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti (OR=0,262; p=0,003; p<0,01).**

Svako povećanje nivoa kalcitonina preoperativno za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije za 97% (55,4-99,8%).

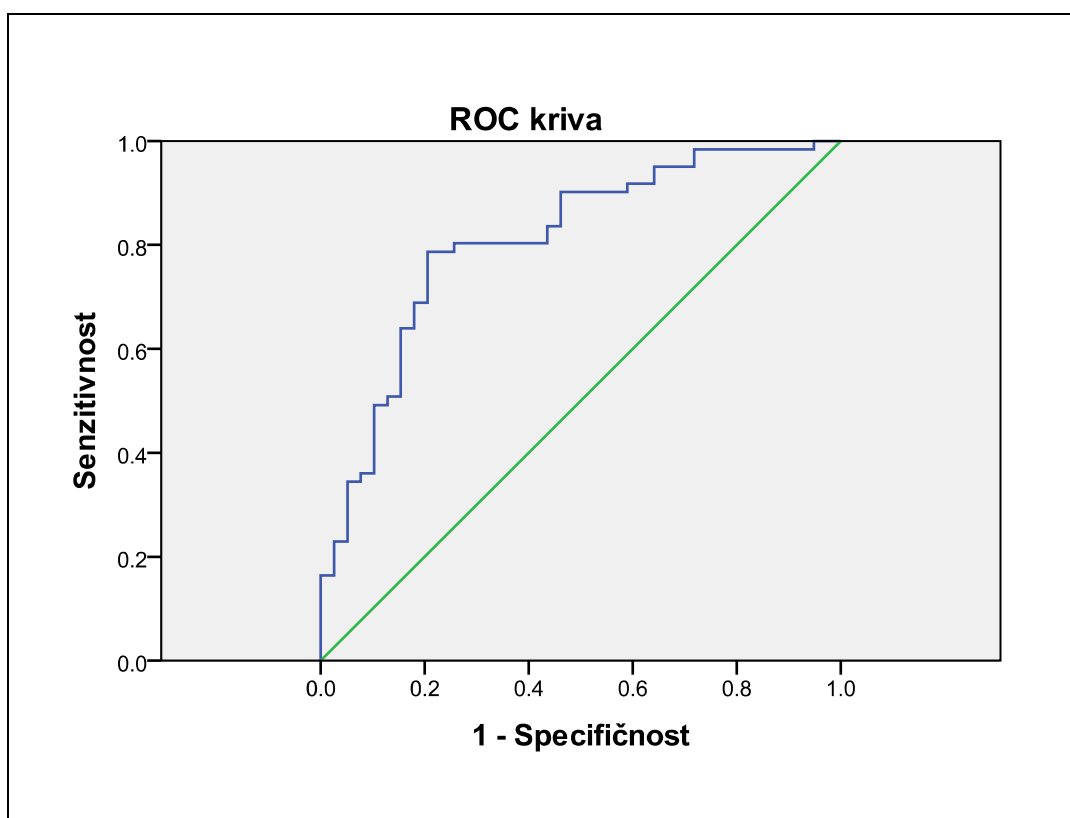
Svako povećanje broja intraoperativno identifikovanih paratireoidnih žlezdi za jednu, smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 99,5% (50,6-100%).

Svako povećanje intraoperativno odredjivane vrednosti PTH za 1 pg/mL, smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 89,1% (54,8-97,4%).

Svako povećanje vrednosti PTH, izmerene 12h posle operacije, za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije 7,87 puta (1,3-47,4puta) (tabela 23, grafikoni 16,17).

Tabela 23. Povezanost između ispitivanih parametara i postoperativne hipokalcemije (24h) dobijeni multivarijantnom logističkom regresionom analizom

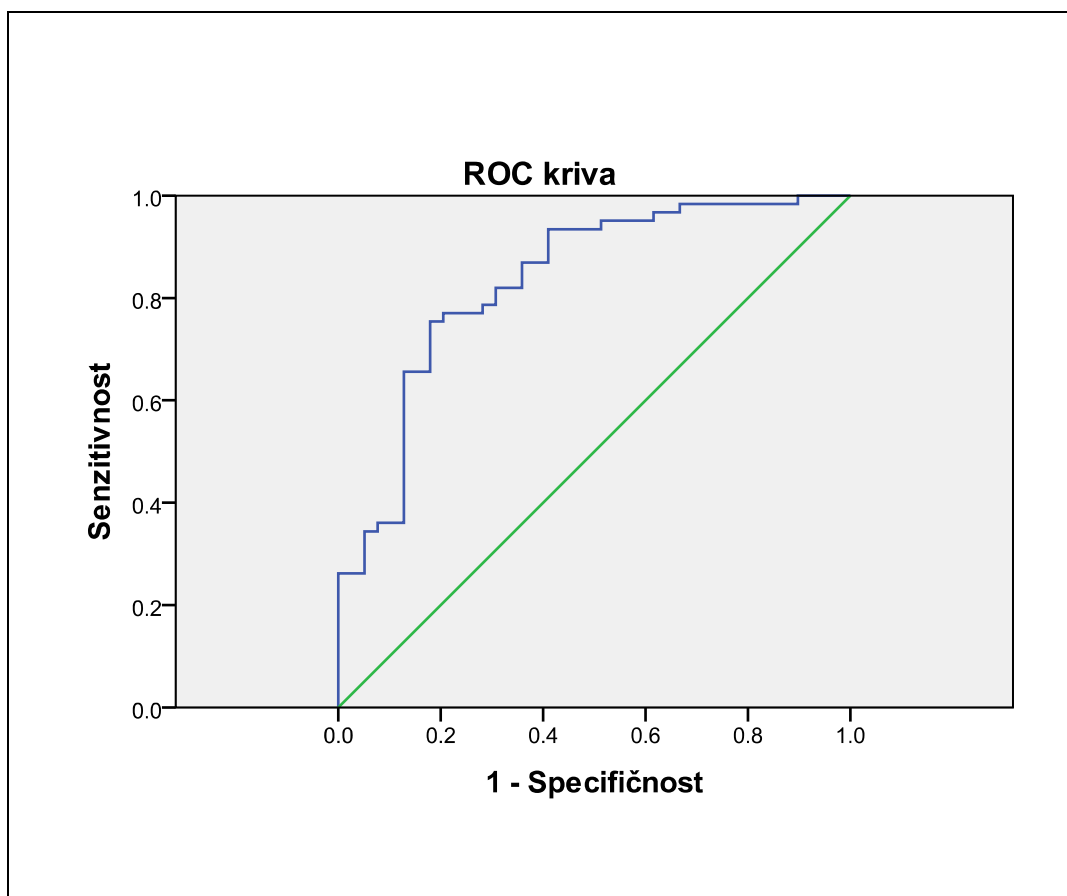
Parametar (karakteristika)	OR	Granice 95% IP za OR		p
		Donja	Gornja	
Trajanje bolesti (meseci)	1,008	0,991	1,027	0,356
Calcitonin preoperativno (pg/mL)	0,030	0,002	0,446	0,011
Težina tireoideje (gr)	0,902	0,818	0,995	0,040
Broj identif. paratireoidnih žlezda	0,005	0,000	0,494	0,024
P intraoperativno 20 min (mmol/L)	0,003	0,000	12,490	0,173
PTH intraoperativno 20min (pg/mL)	0,109	0,026	0,452	0,002
% pada PTH intraoperativno (20 min.)	0,262	0,110	0,629	0,003
P postoperativno 12h (mmol/L)	0,709	0,332	16,676	0,340
PTH postoperativno 12h (pg/mL)	7,866	1,306	47,372	0,024
% pada PTH postoperativno (12h)	4,140	1,462	11,722	0,007
PTH postoperativno 24h (pg/mL)	0,786	0,351	1,758	0,557
% pada PTH postoperativno (24h)	1,006	0,708	1,428	0,975
Konstanta	0,000			0,196



Grafikon 16. ROC kriva za predikciju postoperativne hipokalcemije (24h) na osnovu indeksa pada PTH (20 min.)

Za klasifikaciju ispitanika na one sa i bez postoperativne hipokalcemije (24h) koristili smo **procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti**. Izgled ROC krive ukazuje na dobre klasifikacione karakteristike: kriva nigde ne dodiruje i ne preseca referentnu liniju, površina ispod krive (AUC) iznosi 0,808 sa standardnom greškom procene od 0,045 i statistički je značajna ($p < 0,001$), a 95% interval poverenja (0,720 do 0,896) ukazuje na zadovoljavajuću pouzdanost u zaključivanju.

ROC analiza ukazuje da vrednost parametra **procenat pada vrednosti PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja**, koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez intraoperativne hipokalcemije (cut-off) iznosi **25,70%** pri čemu je senzitivnost 80%, a specifičnost 74,4% (grafikon 16).



Grafikon 17. ROC kriva za predikciju postoperativne hipokalcemije (24h) na osnovu procenta pada PTH (12h)

Kada se za klasifikaciju ispitanika na one sa i bez postoperativne hipokalcemije (24h) koristi **procenat pada vrednosti PTH od preoperativnog do postoperativnog odredjivanja vrednosti (12h)**, izgled ROC krive ukazuje na dobre klasifikacione karakteristike: kriva nigde ne dodiruje i ne preseca referentnu liniju, površina ispod krive (AUC) iznosi 0,832 sa standardnom greškom procene od 0,043 i statistički je značajna ($p < 0,001$), a 95% interval poverenja (0,749 do 0,916) ukazuje na zadovoljavajuće klasifikacione karakteristike.

ROC analiza ukazuje da vrednost parametra **procenat pada PTH od preoperativnog do postoperativnog odredjivanja vrednosti (12h)**, koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez postoperativne hipokalcemije -24h (cut-off) iznosi **23,02%** pri čemu je senzitivnost 82%, a specifičnost 69% (grafikon 17).

Univarijantna logistička regresiona analiza je kao obeležja statistički značajno povezana sa hipokalcemijom utvrđenom 24h posle operacije izdvojila: trajanje bolesti, težinu tireoideje, trajanje operacije, intraoperativno odredjivane vrednosti PTH, procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti, vrednosti PTH odredjivane 12h, 24h i 48h posle tireoidektomije, procenat pada PTH od preoperativnog do odredjivanja 12h, 24h i 48h posle operacije..., i preoperativna vrednost kalcitonina (tabela 24).

Tabela 24. Povezanost između ispitivanih parametara i postoperativne hipokalcemije (48h), rezultati univarijantne logističke regresione analize

Parametar (karakteristika)	OR	Granice 95% IP za OR		p
		Donja	Gornja	
Starost (godine)	1,028	0,993	1,065	0,123
Pol	0,617	0,216	1,759	0,366
Trajanje bolesti (meseci)	1,004	1,000	1,007	0,047
Težina tireoideje (gr)	1,016	1,008	1,025	0,000
Trajanje operacije (min)	1,016	1,004	1,029	0,009
Krvarenje (mL)	1,000	0,996	1,003	0,919
PTH preoperativno (pg/mL)	1,009	0,983	1,036	0,498
PTH intraoperativno (pg/mL)	0,886	0,843	0,932	0,000
% izmene (pada) PTH intraop.(20 min)	1,050	1,028	1,072	0,000
PTH postoperativno 12h (pg/mL)	0,889	0,850	0,929	0,000
% izmene (pada) PTH postoperativno (12h)	1,055	1,032	1,078	0,000
PTH postoperativno 24h (pg/mL)	0,888	0,847	0,930	0,000
% izmene (pada) PTH postoperativno (24h)	1,072	1,042	1,103	0,000
PTH postoperativno 48h (pg/mL)	0,932	0,903	0,962	0,000
% izmene (pada) PTH postoperativno (48h)	1,034	1,018	1,050	0,000
Ca preoperativno (mmol/L)	0,077	0,004	1,347	0,079
Ca intraoperativno 20min (mmol/L)	0,000	0,000	0,031	0,000
Ca postoperativno 12h (mmol/L)	0,000	0,000	0,000	0,000
Ca postoperativno 24h (mmol/L)	0,094	0,016	0,545	0,008
Jonizovani Ca (mmol/L)	0,002	0,000	0,737	0,039
P intraoperativno (mmol/L)	0,077	0,016	0,371	0,001
Vit D preoperativno (nmol/L)	0,980	0,953	1,008	0,170
Calcitonin preoperativno (pg/mL)	0,552	0,362	0,843	0,006

Multivarijantna logistička regresiona analiza za period merenja od 48h **nije dala** **signifikantne rezultate za nijedan od navedenih parametara** prethodno ispitivanih univarijantnom logističkom regresionom analizom (nema statističke značajnosti) (tabela 25).

Tabela 25. Povezanost između ispitivanih parametara i postoperativne hipokalcemije (48h), rezultati multivarijantne logističke regresione analize

Parametar (karakteristika)	OR	Granice 95% IP za OR		p
		Donja	Gornja	
Trajanje bolesti (meseci)	0,936	0,000	0,000	0,999
Jonizovani Ca (mmol/L)	0,000	0,000	0,000	0,996
Calcitonin preoperativno	0,000	0,000	0,000	0,996
Težina tireoideje (gr)	0,000	0,000	0,000	0,993
Trajanje operacije (min)	0,000	0,000	0,000	0,990
P preoperativno (mmol/L)	0,000	0,000	0,000	0,989
P intraoperativno (mmol/L)	0,000	0,000	0,000	0,998
P postoperativno 12h (mmol/L)	0,000	0,000	0,000	0,996
PTH intraoperativno (pg/mL)	0,000	0,000	0,000	0,995
% pada PTH intraop.(20 min)	0,000	0,000	0,000	0,996
PTH postoperativno 12h (pg/mL)	0,000	0,000	0,000	0,995
% pada PTH postoperativno (12h)	0,000	0,000	0,000	0,996
PTH postoperativno 24h (pg/mL)	0,000	0,000	0,000	0,995
% pada PTH postoperativno (24h)	0,000	0,000	0,000	0,997
PTH postoperativno 48h (pg/mL)	0,000	0,000	0,000	0,996
% pada PTH postoperativno (48h)	0,000	0,000	0,000	0,998
Konstanta	0,000			0,989

Medju 100 operisanih ispitanika bilo je 45 ili 45% onih koji nisu primali bilo kakvu terapiju, odnosno 55 ispitanika je dobijalo terapijsku nadoknadu zbog hipokalcemije.

Peroralnu terapijsku nadoknadu kalcijumon(Ca Sandoz šumeće tablete uz dodatak kapi vitamina D) dobilo je 40 operisanih ispitanika. Oni čine 88,9% pacijenata sa terapijom. Kalcijum je doziran tri puta dnevno uz dodatak kapi vitamina D (5 kapi/dan).

Preostalih 15 (11,1%) ispitanika je dobijalo kombinovanu parenteralno i peroralnu terapiju za lečenje hipokalcemije Ca Sandoz šumeće tablete uz dodatak kapi vitamina D, dok je parenteralno aplikovan Ca glukonat u dozi od 2 injekcije na dan. (tabela 26).

Tabela 26. Primenjena terapija za hipokalcemiju

Broj pacijenata	Per os terapija	Kombinovana terapija	Bez terapije	Ukupno
Sa terapijom	40	15	0	55
Bez terapije	0	0	45	45
	40	15	45	100

Peroralna terapija hipokalcemije je najkraće ordinirana 1 dan a najduže 11 dana (srednja vrednost 3 dana), dok je kombinovana terapija dozirana najkraće 1 dan a najduže 5 dana (srednja vrednost 3 dana) (tabela 27).

Tabela 27. Primenjena terapija i njeno trajanje (u danima)

Vrsta terapije	Min-max	Xsr±SD	Me	Interkvartilna razlika (25-75.percentil)
Per os	1-11	4,30±2,95	3	1,50-5,75
Kombinovana	1-5	2,67±1,40	3	1-3

Intraoperativno u slučaju sumnje na postojanje veće intraoperativne traume, dužeg trajanja operacije ili većeg krvarenja ordinirana je terapija koja se sastojala od 40mg Lemod Solu i jedne ampule Ca glukonat-a. Dalja procena terapije (per os ili kombinovane) se zasnivala na dobijenim vrednostima PTH, Ca i P u različitim vremenskim intervalima. Svi operisani pacijenti su do dva sata pre operacije dobili amp. Longacef 2,0g intravenski.

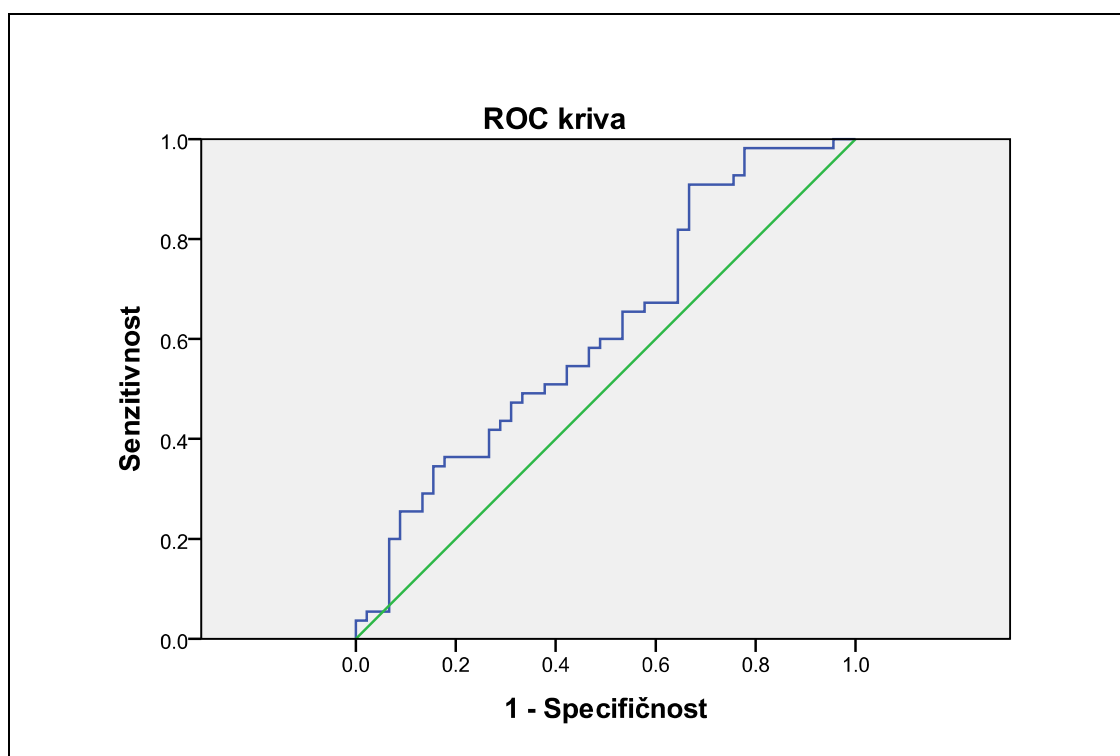
Prelazak sa kombinovane terapije na peroralnu je vršena na osnovu nalaza PTH većih od 5 pg/mL, a isključivanje kompletne terapije (uključujući i peroralnu) je vršena onda kada je došlo i do normalizacije serumskog kalcijuma.

U grupi ispitanika koji nisu primali terapiju postoji statistički značajna razlika u vrednosti kalcijuma ($p<0,001$), PTH ($p<0,001$) i fosfora ($p<0,001$) intraoperativno, u odnosu na operisane sa terapijom (tabela 28).

Tabela 28. Poređenje vrednosti Ca, PTH i P merene intraoperativno (20min.) izmedju grupe pacijenata bez i sa terapijom

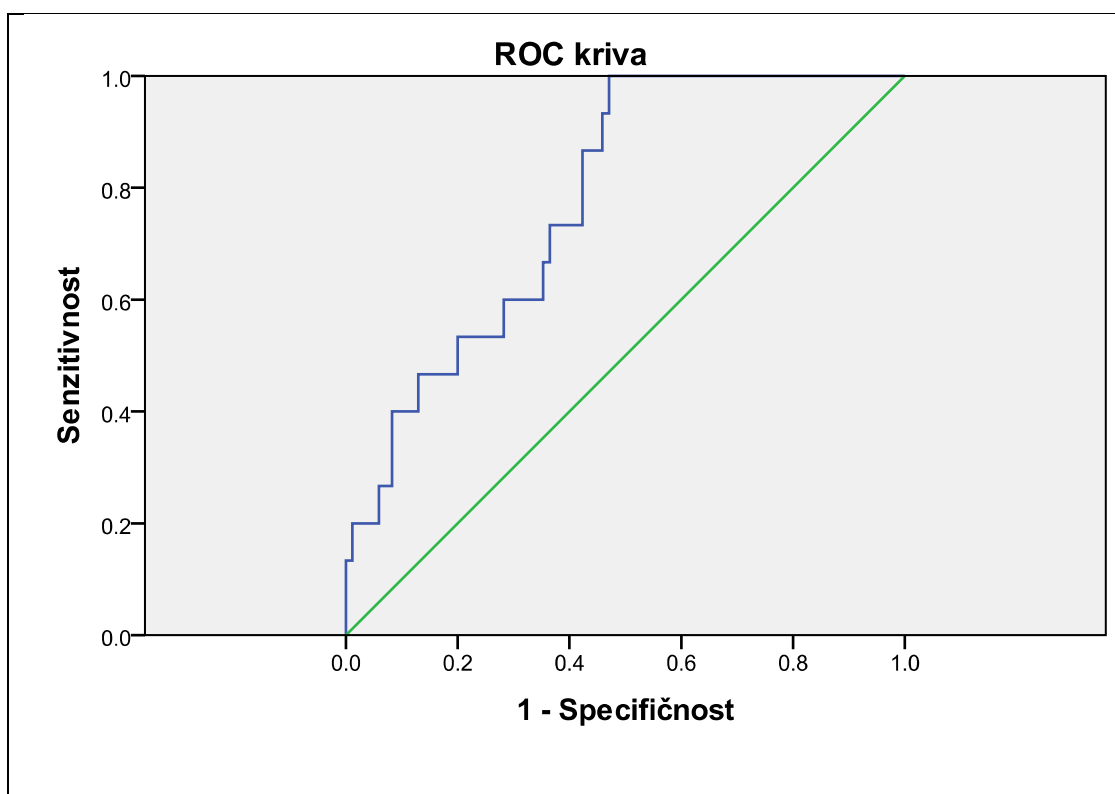
Parametar (karakteristika)	Terapija	Min-max	Xsr±SD	Me (25-75.percentil)	Z, p*
Ca (mmol/L)	NE	2,16-2,46	2,29±0,072	2,28(2,23-2,33)	Z=-5,058 p<0,001
Ca (mmol/L)	DA	1,95-2,40	2,17±0,11	2,19 (2,08-2,26)	
PTH (pg/mL)	NE	0-1	0,02±0,15	0,00 (0,00-0,00)	Z=-4,438 p<0,001
PTH (pg/mL)	DA	0-2	0,20±0,45	0,00 (0,00-0,00)	
P (mmol/L)	NE	0,8-1,8	1,30±0,25	1,26 (1,18-1,38)	Z=-5,273 p<0,001
P (mmol/L)	DA	0,4-1,4	0,97±0,26	1,01 (0,71-1,14)	

*Mann-Whitney U Test



Grafikon 17. ROC kriva za predikciju ispitanika koji će zahtevati ili ne terapiju na osnovu % pada PTH (20 min.)

Kada se **procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti (20min)** koristi za diferenciranje ispitanika na one čije je stanje hipokalcemije zahtevalo terapiju i ostale koji nisu zahtevali terapiju, izgled ROC krive ukazuje na slabe klasifikacione karakteristike: površina ispod ROC krive (AUC) iznosi 0,616 (95%IP=0,505-0,727) sa standardnom greškom procene od 0,057 i statistički je značajna, ali samo za nivo $p < 0,05$). ROC kriva je blizu referentne linije i u jednom manjem segmentu je dodiruje (grafikon 17).



Grafikon 18. ROC kriva za predikciju ispitanika koji će zahtevati kombinovanu terapiju na osnovu indeksa pada PTH (20 min.)

Kada se **procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti (20min)** koristi za diferenciranje ispitanika na one koji su kao terapiju hipokalcemije primali per os i ampulirani kalcijum (kombinovana terapija) izgled ROC krive ukazuje na zadovoljavajuće klasifikacione karakteristike: kriva nigde ne dodiruje i ne preseca referentnu liniju, površina ispod krive (AUC) iznosi 0,777 (95%IP= 0,671- 0,884) sa standardnom greškom procene od 0,054 i statistički je značajna ($p=0,001$).

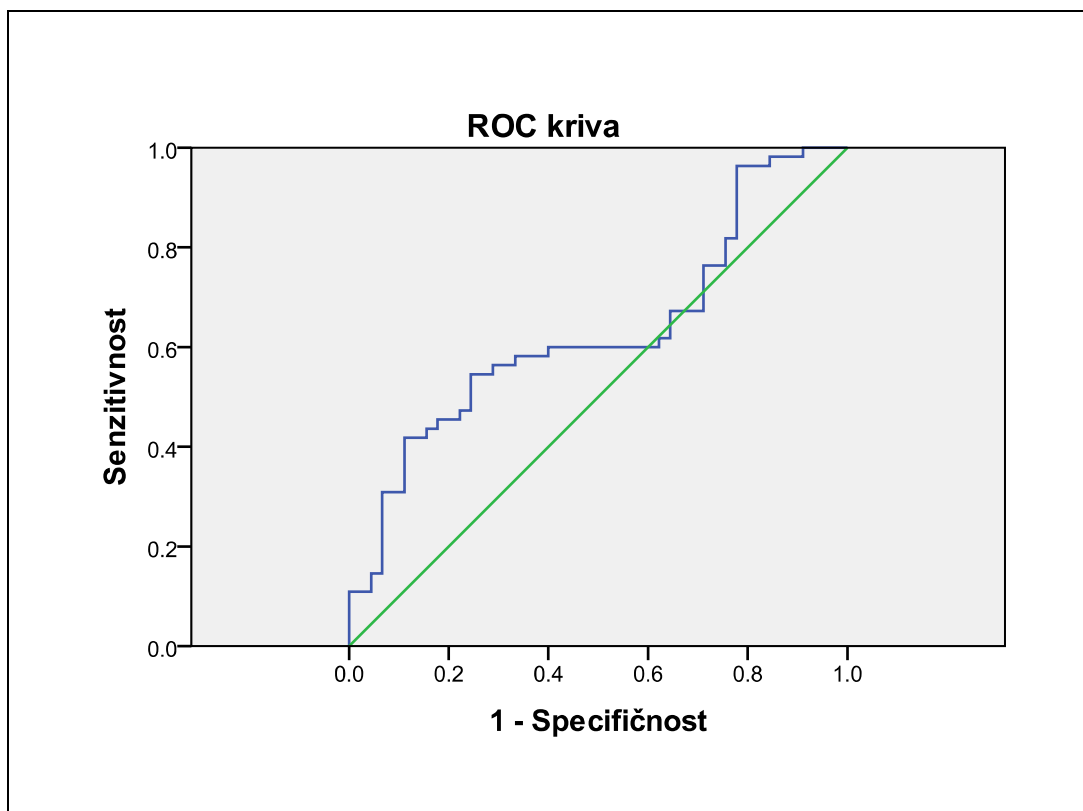
ROC analiza ukazuje da vrednost (cut-off) parametra **indeks pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti (20min)**, koja najbolje diferencira ispitanike na one koji imaju teži oblik hipokalcemije te stoga primaju kombinovanu terapiju i ostale, iznosi **34,1%** pri čemu je senzitivnost **100%**, a specifičnost **53%** (grafikon 18).

U grupi ispitanika koji nisu primali terapiju postoji statistički značajna razlika u vrednosti kalcijuma ($p < 0,001$) i PTH ($p < 0,001$), određene 12h posle operacije, u odnosu na operisane sa terapijom. Razlika u nivou fosfora, merenog u isto vreme, nije statistički signifikantna ($p > 0,05$) (tabela 29).

Tabela 29. Poređenje vrednosti Ca, PTH i P merene 12h posle operacije izmedju grupe pacijenata bez i sa terapijom

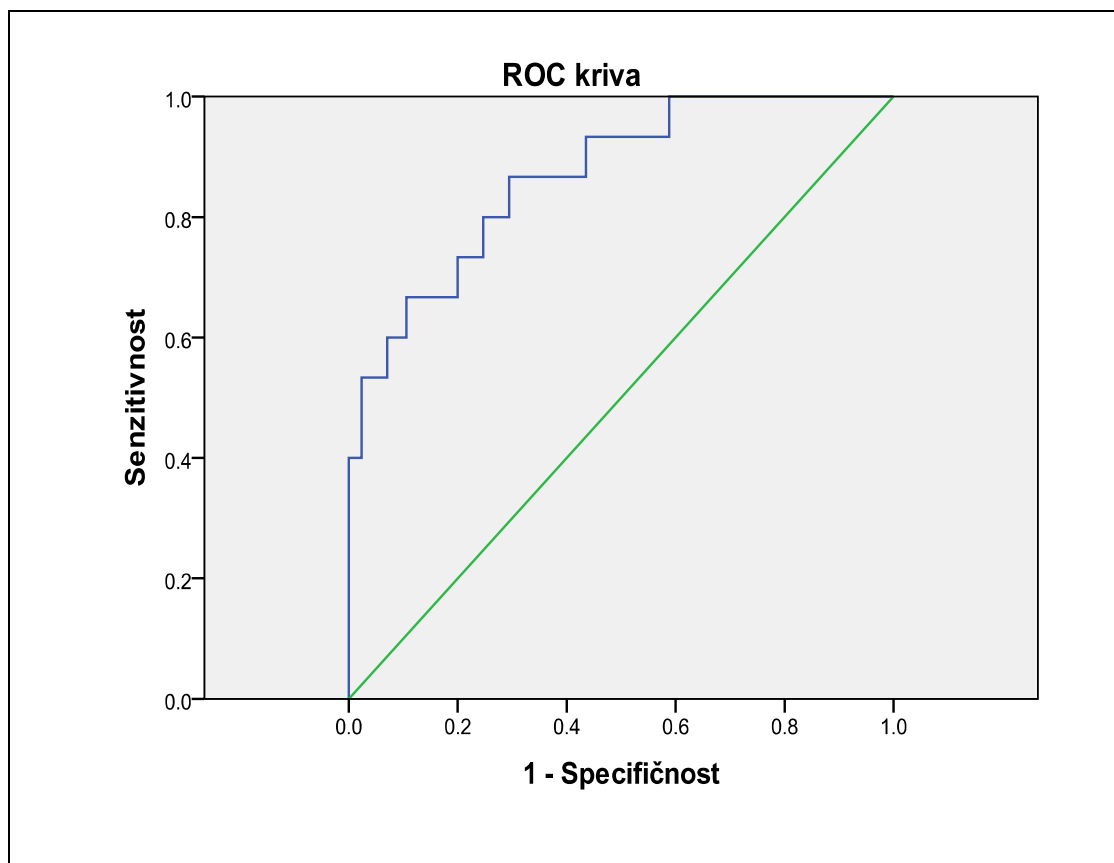
Parametar (karakteristika)	Terapija	Min-max	Xsr±SD	Me (25-75.percentil)	Z, p*
Ca (mmol/L)	NE	1,92-2,37	2,18±0,11	2,16 (2,11-2,275)	Z=-4,950 p<0,001
Ca (mmol/L)	DA	1,84-2,21	2,05±0,10	2,05 (1,95-2,13)	
PTH (pg/mL)	NE	14,08-57,53	37,83±11,38	40,8 (28,48-47,69)	Z=-4,296 p<0,001
PTH (pg/mL)	DA	3,98-60,04	25,10±15,22	21,13 (13,49-36,43)	
P (mmol/L)	NE	1,0-1,7	1,33±0,19	1,36 (1,17-1,48)	Z=-1,660 p=0,097
P (mmol/L)	DA	0,9-1,7	1,25±0,23	1,28 (1,08-1,39)	

*Mann-Whitney U Test



Grafikon 19. ROC kriva za predikciju ispitanika koji će zahtevati ili ne terapiju na osnovu % pada PTH (12h)

Kada se **procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti (12h)** koristi za diferenciranje ispitanika na one čije je stanje hipokalcemije zahtevalo terapiju i ostale, izgled ROC krive ukazuje na slabe klasifikacione karakteristike: površina ispod ROC krive (AUC) iznosi 0,632 (95%IP=0,522-0,742) sa standardnom greškom procene od 0,056 i statistički je značajna, ali samo za nivo $p < 0,05$. ROC kriva je blizu referentne linije i u više segmenata je preseca (grafikon 19).



Grafikon 20. ROC kriva za predikciju ispitanika koji će zahtevati kombinovanu terapiju na osnovu % pada PTH (12h)

Kada se **procenat pada PTH od preoperativnog do postoperativnog odredjivanja vrednosti (12h)** koristi za diferenciranje ispitanika na one koji su kao terapiju hipokalcemije primali peroralni i ampulirani kalcijum (kombinovana terapija), izgled ROC krive ukazuje na zadovoljavajuće klasifikacione karakteristike: kriva nigde ne dodiruje i ne preseca referentnu liniju, površina ispod krive (AUC) iznosi 0,867 (95%IP= 0,770-0,965) sa standardnom greškom procene od 0,050 i statistički je značajna ($p < 0,001$).

ROC analiza ukazuje da vrednost (cut-off) parametra **procenat pada PTH od preoperativnog do postoperativnog odredjivanja vrednosti (12h)**, koja najbolje diferencira ispitanike na one koji imaju teži oblik hipokalcemije te stoga primaju kombinovanu terapiju i ostale, iznosi **49,56% (50%)** pri čemu je senzitivnost **87%**, a specifičnost **71%** (grafikon 20).

U grupi ispitanika koji nisu primali terapiju postoji statistički značajna razlika u vrednosti kalcijuma ($p<0,001$) i PTH ($p<0,001$), određene 24h posle operacije, u odnosu na operisane sa terapijom. Razlika u nivou fosfora, merenog u isto vreme, nije statistički signifikantna ($p>0,05$) (tabela 30).

Tabela 30. Poređenje vrednosti Ca, PTH i P merene 24h posle operacije izmedju grupe pacijenata bez i sa terapijom

Parametar (karakteristika)	Terapija	Min-max	Xsr±SD	Me (25-75.percentil)	Z, p*
Ca (mmol/L)	NE	1,9-4,05	2,35±0,61	2,14 (2,06-2,25)	Z=-3,496 p<0,001
Ca (mmol/L)	DA	1,16-2,44	1,98±0,31	2,01 (1,86-2,21)	
PTH (pg/mL)	NE	9,72-61,33	36,27±11,63	35,78 (30,23-42,76)	Z=-3,980 p<0,001
PTH (pg/mL)	DA	1,05-58,19	24,71±14,47	22,94 (12,44-35,45)	
P (mmol/L)	NE	0,68-1,42	1,14±0,19	1,19 (1,01-1,275)	Z=-1,449 p=0,147
P (mmol/L)	DA	0,63-1,90	1,14±0,28	1,11 (0,99-1,21)	

*Mann-Whitney U Test

U grupi ispitanika koji nisu primali terapiju postoji statistički značajno viša vrednost PTH ($p<0,001$) određene 48h posle operacije, u odnosu na operisane sa terapijom. Razlika u nivou kalcijuma i fosfora, merenog u isto vreme, nije statistički signifikantna ($p>0,05$) (tabela 31).

Tabela 31. Poređenje vrednosti Ca, PTH i P merene 48h posle operacije izmedju grupe pacijenata bez i sa terapijom

Parametar (karakteristika)	Terapija	Min-max	Xsr±SD	Me (25-75.percentil)	Z, p*
Ca (mmol/L)	NE	1,90-2,45	2,18±0,18	2,19 (1,99-2,34)	Z=-1,667 p=0,094
Ca (mmol/L)	DA	1,72-2,42	2,11±0,22	2,16 (1,88-2,31)	
PTH (pg/mL)	NE	14,52-68,74	46,50±12,68	49,11 (41,02-53,82)	Z=-6,530 p<0,001
PTH (pg/mL)	DA	0,43-52,17	24,68±12,32	23,82 (16,96-32,32)	
P (mmol/L)	NE	1,0-1,5	1,17±0,14	1,17 (1,06-1,24)	Z=-1,698 p=0,090
P (mmol/L)	DA	0,7-1,5	1,11±0,24	1,09 (0,91-1,37)	

*Mann-Whitney U Test

U grupi ispitanika koji nisu primali terapiju postoji statistički značajna razlika u vrednosti PTH ($p<0,01$), određene dva meseca posle operacije, u odnosu na operisane sa terapijom. Razlika u nivou kalcijuma i fosfora, merenog u isto vreme, nije statistički signifikantna ($p>0,05$) (tabela 32).

Tabela 32. Poređenje vrednosti Ca, PTH i P merene dva meseca posle operacije između grupe pacijenata bez i sa terapijom

Parametar (karakteristika)	Terapija	Min-max	Xsr $\pm$ SD	Me (25-75.percentil)	Z, p*
Ca (mmol/L)	NE	2,20-3,43	2,49 $\pm$ 0,35	2,35 (2,28-2,53)	Z=-2,035 p<0,05
Ca (mmol/L)	DA	2,05-2,50	2,32 $\pm$ 0,11	2,33 (2,25-2,40)	
PTH (pg/mL)	NE	39,2-68,8	55,02 $\pm$ 7,49	56,03(50,15-61,41)	Z=-3,222 p<0,01
PTH (pg/mL)	DA	12,81-67,93	43,12 $\pm$ 16,74	47,32 (26,59-57,92)	
P (mmol/L)	NE	0,19-1,5	1,08 $\pm$ 0,38	1,22 (0,87-1,40)	Z=-0,333 p=0,739
P (mmol/L)	DA	0,85-2,25	1,25 $\pm$ 0,46	1,05 (0,95-1,32)	
Vit D (nmol/L)	NE	10,2-73,6	33,37 $\pm$ 15,84	29,7 (20,45-42,35)	Z=-0,811 p=0,418
Vit D (nmol/L)	DA	11,5-62,6	30,66 $\pm$ 13,54	27,12 (19,4-41,1)	

*Mann-Whitney U Tes

Kod ispitanika koji su zahtevali jednodnevnu terapiju postoji statistički značajna razlika u vrednosti kalcijuma ($p<0,05$) određene intraoperativno u odnosu na operisane sa dužom terapijom. Razlika u nivou PTH i fosfora, merenog u isto vreme, nije statistički signifikantna ($p>0,05$) (tabela 33).

Tabela 33. Poređenje vrednosti Ca, PTH i P merene intraoperativno (20min) izmedju grupe pacijenata sa terapijom u trajanju od jednog dana i duže

Parametar (karakteristika)	Terapija 1 dan	Min-max	Xsr±SD	Me (25-75.percentil)	p
Ca (mmol/L)	NE	1,95-2,46	2,22±0,11	2,23 (2,16-2,29)	t=-2,023 p=0,046 p<0,05
Ca (mmol/L)	DA	2,18-2,40	2,29±0,07	2,29 (2,22-2,36)	
PTH (pg/mL)	NE	4,64-71,01	31,04±15,55	27,2 (19,20-44,85)	Z=-1,930 p>0,05; NS
PTH (pg/mL)	DA	28,05-48,35	38,20±6,51	38,2 (32,62-43,77)	
P (mmol/L)	NE	0,40-0,96	1,13±0,30	1,15 (0,96-1,29)	Z=-0,770 p=0,441 p>0,05; NS
P (mmol/L)	DA	0,6-1,4	0,99±0,33	0,99 (0,67-1,31)	

*Mann-Whitney U Test (Z) #t-test (t)

Kod ispitanika koji su zahtevali jednodnevnu terapiju postoji statistički značajna razlika u vrednosti kalcijuma ($p<0,01$), PTH ($p<0,01$) i fosfora ($p<0,01$) određene 12h posle operacije u odnosu na operisane sa višednevnom terapijom (tabela 34).

Tabela 34. Poređenje vrednosti Ca, PTH i P merene postoperativno (12h) izmedju grupe pacijenata sa terapijom u trajanju od jednog dana i duže

Parametar (karakteristika)	Terapija 1 dan	Min-max	Xsr±SD	Me (25-75.percentil)	p
Ca (mmol/L)	NE	1,84-2,37	2,10±0,13	2,11 (2,0-2,19)	t=-2,975 p=0,005 p<0,01
Ca (mmol/L)	DA	2,10-2,21	2,15±0,04	2,15 (2,12-2,19)	
PTH (pg/mL)	NE	3,98-60,04	29,50±15,14	26,54 (17,18-44,02)	Z=-2,625 p=0,009 p<0,01
PTH (pg/mL)	DA	35,43-51,0	42,80±4,95	42,52 (38,60-46,42)	
P (mmol/L)	NE	0,9-1,7	1,31±0,21	1,33 (1,13-1,46)	t=-2,963 p=0,004 p<0,01
P (mmol/L)	DA	0,9-1,4	1,11±0,22	1,10 (0,89-1,32)	

***Mann-Whitney U Test (Z) #t-test (t)**

Kod ispitanika koji su zahtevali jednodnevnu terapiju postoji statistički značajna razlika u vrednosti kalcijuma ($p < 0,05$) i fosfora ($p < 0,01$) određene 24h posle operacije u odnosu na operisane sa višednevnom terapijom. Razlika u nivou PTH, merenog u isto vreme, nije statistički signifikantna ($p > 0,05$) (tabela 35).

Tabela 35. Poređenje vrednosti Ca, PTH i P merene postoperativno (24h) između grupe pacijenata sa terapijom u trajanju od jednog dana i duže

Parametar (karakteristika)	Terapija 1 dan	Min-max	Xsr±SD	Me (25-75.percentil)	p
Ca (mmol/L)	NE	1,16-4,05	2,13±0,52	2,06 (1,94-2,20)	t=-2,395 p=0,019 p<0,05
Ca (mmol/L)	DA	2,14-2,44	2,29±0,11	2,29 (2,18-2,40)	
PTH (pg/mL)	NE	1,05-61,33	29,32±14,99	30,58 (15,45-39,25)	Z=-1,390 p=0,164 p>0,05
PTH (pg/mL)	DA	26,95-43,59	35,27±5,21	35,27 (31,45-39,09)	
P (mmol/L)	NE	0,68-1,90	1,16±0,23	1,16 (1,01-1,27)	t=3,486 p=0,001 p<0,01
P (mmol/L)	DA	0,63-1,16	0,89±0,23	0,90 (0,67-1,12)	

***Mann-Whitney U Test (Z) #t-test (t)**

15. DISKUSIJA

Naša serija od ukupno 100 pacijenata uključenih u ispitivanje, imala je svega 17 muškaraca (17%) i 83 osobe ženskog pola (83%). Na našoj seriji od 100 pacijenata univarijantna regresiona analiza u različitim intervalima merenja (intraoperativno 20 minuta, kao i postoperativno 12h, 24h i 48h), nije izdvojila pol pacijenata kao faktor rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije (tabele 16, 18, 20, 22).

Povećan broj žena sa oboljenjima štitaste žlezde nije novina, posebno ako se radi o autoimunim bolestima štitaste žlezde. Ženski pol kao faktor rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije na našoj seriji nije potvrđen, mada je kod nekih autora [147] pokazano da su ženski pol (dejstvo seksualnih hormona) i nizak TSH (hipertireoza, autoimuno oboljenje koje je statistički češće zastupljeno kod žena) faktori rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije. Preporuka je autora da ženski pacijenti sa niskim TSH kod kojih se planira totalna tiroidektomija dobijaju profilaktički kalcijum u cilju prevencije postoperativne hipokalcemije.

U ovom radu je najveći broj operisanih pacijenata pripadao starosnoj grupi 50-59 godina, što je iznosilo 33% ispitanika, dok je najmanji broj operisanih bio u grupi ispitanika od 20-29 godina (3%).

Na našoj seriji od 100 pacijenata univarijantna regresiona analiza u različitim intervalima merenja (intraoperativno 20 minuta, kao i postoperativno 12h, 24h i 48h), nije izdvojila godište pacijenata kao faktor rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije (tabele 16, 18, 20, 22). Godište pacijenata kao faktor postoperativne hipokalcemije nije potvrđeno ni u radu drugih autora [148].

Dužina trajanja bolesti štitaste žlezde (od postavljanja dijagnoze od strane lekara do hirurške intervencije) se kretala od 2 do 528 meseci. Najveći broj ispitanika je bio u grupi trajanja bolesti do 50 meseci i iznosio je ukupno 61%, dok je najmanji broj ispitanika bio u grupi trajanja bolesti između 251-300 i 401-450 meseci i iznosio je 1%. U periodu trajanja bolesti od 451-500 meseci nije bilo pacijenata.

Na našoj seriji od 100 pacijenata univarijantna regresiona analiza u različitim intervalima merenja (intraoperativno 20 minuta, kao i postoperativno 12h i 48h) (tabele 16, 18, 22), nije izdvojila dužinu trajanja bolesti kao faktor rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije. Dužina trajanja bolesti kao faktor rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije je potvrđena univarijantnom regresionom analizom za interval merenja od 24h (tabela 20) ali nije potvrđena i multivarijantnom regresionom analizom za interval merenja od 24h (tabela 21), tako da dužina trajanja bolesti nije ni izdvojena kao faktor rizika.

Kliničkim i biohemijskim ispitivanjima dužina trajanja bolesti kao faktor rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije se vezuje jedino za postojanje oboljenja štitaste žlezde sa pojačanom produkcijom hormona (Mb Graves).

Tireoidni hormoni direktno stimulišu koštanu resorpciju u kulturi tkiva [108]. Ovakvo dejstvo je posredovano nuklearnim trijodtironinskim (T3) receptorima koji su otkriveni kod pacova, humanim osteoblastičnim ćelijskim linijama [109-111] i u osteoklastima porekla osteoklastoma [111]. Pored toga, tiroidni hormoni mogu da utiču na metabolizam koštanog kalcijuma bilo direktnim delovanjem na osteoklaste, ili uticajem na osteoblaste koji potom deluju na osteoklastnu koštanu resorpciju [113].

Ovi rezultati su potvrđeni i na studijama drugih autora kod kojih hipertireoze direktno korelišu sa rizikom za nastanak postoperativne hipokalcemije [147, 148, 149].

Na našoj seriji od 100 pacijenata nije bilo pacijenata sa Graves-ovom bolešću.

Biohemijskom proverom pacijenata pre operacije, nije bilo je ispitanika sa hipokalcemijom ($\text{Ca} < 2,15 \text{ mmol/L}$), odnosno svi pacijenti (100%) su bili normokalcemični. Neke vrednosti, kao što je naprimer Vitamin D, su kod svih pacijenata bile snižene (ispod granica normale), dok su kod kalcitonina, kod svih pacijenata vrednosti bile u granicama normale.

Nivo PTH postoperativno dostiže najniži nivo nakon 24 časa (ukupno 19 pacijenata ima snižen PTH), a potom počinje da raste, odnosno broj pacijenata sa sniženim PTH počinje da opada. Postoperativno 2 meseca od operacije, 93 pacijenta ima normalne vrednosti PTH, 1 je sa sniženim vrednostima, dok je 6 pacijenata sa povišenim vrednostima PTH u serumu (tabela 7).

Između dobijenih vrednosti PTH (pg/mL) određivanih pre operacije, intraoperativno i postoperativno, u različitim vremenskim intervalima, postoji statistički visoko signifikantna razlika ($p < 0,001$).

Vrednosti su najviše pre operacije. Preoperativno su svi pacijenti bili sa normalnim vrednostima paratiroidnog hormona. Zabeležen je nagli pad PTH (pg/mL), statistički signifikantan: intraoperativno ($p < 0,001$) i prvih 12 sati posle operacije ($p < 0,001$), kao i prvog dana nakon tireoidektomije ($p < 0,001$).

I drugog postoperativnog dana vrednosti su statistički značajno niže ($p < 0,001$), ali počinju da rastu. Na kontrolnom pregledu posle 2 meseca vrednosti PTH se statistički značajno ne razlikuju od preoperativnih ($p > 0,05$ ili NS) (tabela 9).

Ispitujući postoperativnu hipokalcemiju, naučnici su tražili način da iskoriste određene biohemijske ili kliničke parametre koji im mogu poslužiti u proceni eventualnog nastanka postoperativne hipokalcemije. Kao dobar biohemijski parametar se sam po sebi nametnuo paratiroidni hormon zahvaljujući sa jedne strane svojim karakteristikama (kratak poluživot paratiroidnog hormona do 5min), a sa druge strane mogućnost njegovog merenja a posebno mogućnost određivanja tzv. „brzog PTH”.

George Irvin sa saradnicima, na neki način začetnik ove metode, 1993. god. je ispitivao tzv. „brzi parathormon“ na seriji od 63 pacijenta. Vršena su uzorkovanja PTH nakon 10 min. od operacije i upoređivana njegova vrednost sa preoperativnom. Pad vrednosti PTH se izračunavao kao odnos preoperativne i postoperativne vrednosti izražene u procentima [69]. Dobijeni PTH je imao veliku prediktivnu vrednost u smislu procene za eventualno dalje traženje paratiroidnih žlezdi.

Odredjivanje „brzog PTH“ je bilo polazna osnova za primenu u hirurgiji štitaste žlezde a u cilju procene eventualnog nastanka postoperativnog hipoparatiroidizma i posledične hipokalcemije.

Pad PTH je zabeležen i od strane drugih istraživača. Vreme uzorkovanja PTH se razlikovalo među pojedinim autorima.

PTH uzorkovan neposredno postoperativno je ukazao na činjenicu da će 22% pacijenata razviti postoperativni pad PTH praćen hipokalcemijom a da će 19% pacijenata održavati nizak nivo paratiroidnog hormona unutar 24h od tiroidektomije [204].

PTH uzorkovan 20 minuta od tiroidektomije (kao u našoj seriji) je pokazao da je hipokalcemija detektovana kod 54% pacijenata unutar prvih 24 časa. U navedenom vremenskom periodu, pad PTH veći ili jednak od 30% ukazuje na postojanje rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije [205].

Drugi autori su pokazali da određivanje PTH 20 minuta nakon totalne tiroidektomije može biti od koristi za određivanje postoperativne hipokalcemije. Osim toga on indirektno procenjuje i vrednost kalcijuma te može služiti za određivanje eventualne rane suplementacije kalcijuma. Postoperativna hipokalcemija se u navedenom slučaju razvila kod 20 od 30 ispitivanih pacijenata [206].

Isti vremenski interval uzorkovanja PTH uz dodatno uzorkovanje PTH pre ekscizije tiroidne žlezde i 5 i 10 minuta nakon tiroidektomije uz postoperativno određivanje nivoa kalcijuma svakih 6 časova do otpusta, je pokazao pad PTH i nastanak postoperativne hipokalcemije. 21,2% pacijenata je u navedenom ispitivanju zahtevalo kratkotrajnu suplementaciju kalcijuma a 1,9% pacijenata dugotrajnu nadoknadu kalcijuma [207].

Intraoperativno uzorkovan PTH je pokazao da je paratiroidna insuficijencija glavna determinanta za određivanje prolazne hipokalcemije nakon tiroidektomije. Stoga je i nizak PTH intraoperativno uzorkovan, dobar prediktor za nastanak postoperativne hipokalcemije [208]. Pored toga, intraoperativno uzorkovan PTH koji je pokazao vrednost ispod referentnih vrednosti i koncentracija kalcijuma manja od 2,0mmol/l merena prvog postoperativnog dana, imaju zajedno dobru ulogu u predikciji za nastanak biohemijske hipokalcemije.

Tkodje su i drugi autori [209], intraoperativno ispitivali PTH a u cilju izbegavanja paratiroidne žlezde. Indikator je bio ili pad PTH ili identifikacija manje od 3 paratiroidne žlezde. Postojala je snažna korelacija izmedju intraoperativnog PTH i PTH uzetog 24 časa od hirurške intervencije. Intraoperativni PTH je u ispitivanoj seriji pacijenata poslužio kao dobar prediktor postoperativnog oporavka. Un ujedno može identifikovati i pacijente sa rizikom za nastanak postoperativnog hipoparatiroidizma, pri čemu može upozoriti hirurga za reispitivanje intraoperativno uklonjenog tkiva na eventualnu nenamernu paratiroidnu eksciziju i autotransplantaciju paratiroidne žlezde.

Sa druge strane, da autotransplantacija diskolorisanih paratiroidnih žlezdi ne predstavlja generalno prihvatljiv pristup kao prva linija intervencije, ispitala je jedna druga grupa autora [210]. Na seriji od 29 pacijenata ispitivana je povezanost intraoperativne diskoloracije paratiroidnih žlezdi kao i intraoperativni i postoperativni PTH i kalcijum. Pacijenti su grupisani u 3 grupe u zavisnosti od broja vizualizovanih paratiroidnih žlezdi, kao i postojanja diskoloracije istih. Zaključak autora je da je funkcija diskolorisanih paratiroidnih žlezdi tranzitorno izmenjena i da se vraća kratko nakon hirurške intervencije.

PTH uzorkovan 4 časa nakon tiroidektomije se na istraživanju grupe autora [211] pokazao kao precizan u predikciji hipokalcemije nakon totalne tiroidektomije i može se koristiti u proceni ranog otpusta pacijenata iz bolnice. Pacijenti sa normalnim PTH su otpušteni iz bolnice istog dana. Srednja najniža vrednost kalcijuma je bila 2,19mmol/l. Paratiroidna autotransplantacija je bila povezana sa niskim vrednostima PTH. Preko 50% pacijenata je otpušteno prvog postoperativnog dana.

I drugi autori su ispitali intraoperativni PTH u cilju prepoznavanja pacijenata sa rizikom za nastanak postoperativne hipokalcemije i potrebe za autotransplantacijom paratiroidnih žlezdi [212]. Pacijenti su podeljeni u dve grupe u zavisnosti od toga da li se radilo o padu PTH ili je u pitanju bila autotransplantacija paratiroidne žlezde. 21 pacijent grupe B (12,3%) je imao plazma vrednosti iPTH <10ng/l 10-20 minuta nakon totalne tiroidektomije. Intraoperativna provera iPTH se pokazala kao metoda koja daje vredne informacije tokom totalne tiroidektomije, korektno identifikujući pacijente sa rizikom za postoperativnu hipokalcemiju. Plazmatski iPTH 10ng/l kod pacijenata uzorkovanim 10-20 minuta nakon totalne tiroidektomije, redukuje rizik za nastanak trajnog postoperativnog hipoparatiroidizma na nulu i takav pristup je efektivan i selektivan u odabiru pacijenata za paratiroidnu transplantaciju najmanje jedne paratiroidne žlezde.

PTH uzorkovan 12 časova od hirurške intervencije je pokazao da se može koristiti kao skrining test u detekciji pacijenata sa rizikom za nastanak simptomatske hipokalcemije i da je navedeni period adekvatan za terapijsko delovanje u odnosu na postoperativnu hipokalcemiju [213]. Takodje uz dodatno biohemijsko određivanje serumskog kalcijuma preoperativno, predstavlja pouzdan način za procenu klinički relevantne hipokalcemije [214]. Autor takodje navodi na zaključak da je navedeni vremenski period od 12h adekvatan za terapijsko delovanje u odnosu na postoperativnu hipokalcemiju.

Uzorkovanje PTH na dan hirurške intervencije i postoperativno prvog dana (12 i 24h), je pokazalo da je 43,7% pacijenata je imalo pad PTH za više od 50%. Prisustvo postoperativne hipokalcemije je statistički koreliralo sa vrednošću PTH merenog prvog postoperativnog dana (24h) kao i sa procentom pada PTH. Zaključak autora je da PTH meren prvog postoperativnog dana može biti koristan metod za predikciju posttiroidektomijske hipokalcemije koja će usloviti prolongiranu hospitalizaciju [215].

Drugi autori [216], su uzorkovali PTH 20 časova nakon hirurške intervencije. Ukupno 62,7% pacijenata je razvilo postoperativnu hipokalcemiju. Vrednosti PTH narednog dana su takodje bile značajno niže u grupi pacijenata koji su razvili hipokalcemiju. Prag vrednosti je bio 13pg/ml. Zaključak autora je da normalan PTH 20h nakon hirurške intervencije isključuje pojavu nastanka simptoma hipokalcemije.

Merenje iPTH 24 časa od totalne tiroidektomije u kombinaciji sa nivoom kalcijuma drugog postoperativnog dana omogućava predikciju hipoparatiroidizma sa velikom senzitivnošću i specifičnošću. Pacijenti sa iPTH od 15pg/ml ili manje i serumskim kalcijumom od 1,9mmol/l ili manje su sa povećanim rizikom na razvoj postoperativnog hipoparatiroidizma [217]. Rezultati druge studije su takodje ukazali na činjenicu da su intraoperativni iPTH i 24-časovni iPTH korisni prognostički faktori trajnog hipoparatiroidizma [218]. I u ovom istraživanju je hipoparatiroidizam definisan kao nivo paratiroidnog hormona manji od 15pg/ml.

Nasuprot prethodnim istraživanjima, autori druge studije [219] govore u prilog činjenici da uzorkovanje PTH 24 časa od hirurške intervencije nema prediktivnu vrednost za određivanje postoperativne hipokalcemije.

PTH je od strane nekih autora [220, 221, 222, 223] uzorkovan i nakon 6 časova od hirurške intervencije. Zaključak autora je da jednokratno uzorkovanje PTH može pouzdano da predvidi nastanak postoperativne hipokalcemije i da vrednost PTH merena 6 časova nakon operacije predstavlja precizan faktor za ranu procenu pacijenata sa hipokalcemijom. Rezultati su značajni i u selekciji pacijenata koji su sa jedne strane kandidati za rani otpust a sa druge strane kandidati za suplementaciju kalcijumom i vitaminom D (terapijska potpora).

Nešto drugačiji pristup u istraživanju je imala grupa autora [224] koja je ispitivala sekretorni kapacitet paratiroidnih žlezdi nakon totalne tiroidektomije. 60 pacijenata je podvrgnuto totalnoj tiroidektomiji. Praćen je skok iPTH 3 minuta i 3 meseca od operacije nakon infuzije rastvora natrijum-bikarbonata. Kod zdravih volontera plazmatski iPTH je značajno porastao 3 minuta nakon operacije i nakon infuzije natrijum-bikarbonata, kao i kod pacijenata sa tiroidektomijom ali u značajno manjem stepenu. 38% pacijenata sa tiroidektomijom 48h nakon hirurške intervencije je pokazalo smanjen PTH odgovor na akutnu hipokalcemiju indukovanu infuzijom natrijum- bikarbonata. Zaključak autora je da normalne vrednosti postoperativnog PTH i kalcijuma ne isključuju redukciju sekretornog kapaciteta paratiroidnih žlezdi na hipokalcemični stimulus.

Na našoj seriji od 100 pacijenata, takodje nakon 24h je bilo 19% pacijenata sa sniženim vrednostima PTH u odnosu na referentne vrednosti (15-65pg/ml), što je ujedno bio i najveći broj pacijenata sa padom PTH merenim u različitim vremenskim intervalima.

Najveći pad kalcijuma (hipokalcemija, $\text{Ca} < 2,15 \text{ mmol/l}$) je pak bio nakon 12h i obuhvatao je 64% pacijenta sa padom Ca merenim u različitim vremenskim intervalima. (tabele 9 i 12).

Izmedju vrednosti Ca (mmol/L) odredjivanih pre operacije, intraoperativno i postoperativno, u različitim vremenskim intervalima, postoji statistički visoko signifikantna razlika ($p < 0,001$) (tabela 9).

Vrednosti kalcijuma su najviše bile pre operacije. Preoperativno su svi pacijenti bili sa normalnim vrednostima serumskog kalcijuma. Zabeležen je nagli pad Ca (mmol/L), statistički signifikantan: intraoperativno ($p < 0,001$), prvih 12 sati posle operacije ($p < 0,001$) i prvog dana nakon tiroidektomije ($p < 0,001$).

I drugog postoperativnog dana vrednosti su statistički značajno niže ($p < 0,001$).

Na kontrolnom pregledu posle 2 meseca vrednosti kalcijuma se statistički značajno ne razlikuju od preoperativnih ($p > 0,05$ ili NS) (tabela 10).

Mereni nivo serumskog kalcijuma postoperativno dostiže najniži nivo nakon 12 časova (ukupno 78 pacijenata ima snižen kalcijum u odnosu na referentne vrednosti 2,2-2,65 mmol/L), a potom počinje da raste, odnosno broj pacijenata sa sniženim kalcijumom počinje da opada. Postoperativno 2 meseca od operacije, 81 pacijent ima normalne vrednosti kalcijuma, 9 je sa sniženim vrednostima, dok je 10 pacijenata sa povišenim vrednostima kalcijuma u serumu (tabela 10).

Postoperativni period od 12h se poklapa kako sa najvećim brojem pacijenata koji imaju niske vrednosti kalcijuma u odnosu na referentne vrednosti 2,2-2,65 mmol/L (78% pacijenata), tako i sa brojem pacijenata koji imaju hipokalcemiju u odnosu na definisane vrednosti za hipokalcemiju ($\text{Ca} < 2,15 \text{ mmol/l}$) ili 64% pacijenta. Ukupno gledano vremenski period od 12h predstavlja pik u odnosu na broj pacijenata kod kojih je došlo do nastanka postoperativne hipokalcemije.

Da preoperativna vrednost kalcijuma igraju značajnu ulogu u nastanku postoperativne hipokalcemije pokazala je grupa autora na svojim rezultatima [75]. Preoperativne vrednosti kalcijuma imaju uticaj na razvoj postoperativne hipokalcemije. Preoperativna vrednost kalcijuma od 2,27mmol/L predstavlja kritičan prag za ranu profilaktičku suplementaciju kalcijuma.

Grupa utora [225] je na seriji od 69 pacijenata podvrgnutih tiroidektomiji ispitivala uzrok nastanka hipokalcemije nakon tiroidektomije. Pacijenti su podeljeni u dve grupe na bazi postoperativne vrednosti kalcijuma. 16% pacijenata je razvilo prolaznu hipokalcemiju dok je 84% bilo normokalcemično. PTH je uzorkovan do 60 min. od hirurške intervencije a kalcijum nakon 6 i 18 časova od intervencije. Analiza je pokazala da je hipokalcemija bila povezana sa postoperativnim nivoom PTH manjim od 14pg/ml i padom kalcijuma između 6 i 18 časova postoperativno.

Druga grupa autora [226] je ispitivala zavisnost iPTH 4 časa nakon totalne tiroidektomije i serumskog kalcijuma prvog postoperativnog dana. 25,6% pacijenata je imalo subnormalne vrednosti iPTH. 63,5% pacijenata je imalo normalne vrednosti iPTH i Ca 4 časa nakon operacije. Serumski kalcijum i iPTH su bili u snažnoj korelaciji i pokazano je da je uzorkovanje iPTH i kalcijuma u različitim vremenskim intervalima važno za procenu nastanka postoperativne hipokalcemije.

Preoperativno i postoperativno 2 meseca od operacije nije bilo hipokalcemičnih pacijenata (u odnosu na zadatu vrednost za hipokalcemiju $\text{Ca} \leq 15 \text{ mmol/l}$) (100%) (tabela 11).

Od preoperativnog do merenja kalcijuma 12 sati posle operacije došlo je do statistički signifikantnog povećanja hipokalcemičnih pacijenata ($p < 0,001$). Razlika je prisutna i između intra i postoperativnog određivanja kalcijuma na 12h (hipokalcemija 21%:64%) i statistički je značajna. Sa 21% registrovanih hipokalcemičnih ispitanika intraoperativno, došlo je do povećanja tako da ih 12 sati posle operacije ima najviše (64%) ($p < 0,001$).

Preoperativno nije bilo hipokalcemičnih ispitanika a 24 sata posle operacije 61%. Ova razlika je statistički signifikantna ($\chi^2 = 38,726$; $p = 0,000$; $p < 0,001$). Razlika je prisutna i između intra i postoperativnog određivanja kalcijuma (24h). Sa 21% registrovanih hipokalcemičnih ispitanika intraoperativno, došlo je do povećanja, tako da ih 24 sata posle operacije ima 61% ($p < 0,001$).

Prisutna razlika u zastupljenosti hipokalcemije između postoperativnog određivanja kalcijuma na 12 i 24 sata (64%:61%) nije statistički značajna ($p > 0,05$ ili NS).

Od preoperativnog do merenja kalcijuma 48 sati posle operacije došlo je do statistički signifikantnog povećanja hipokalcemičnih pacijenata ($p < 0,001$). Prisutna razlika u zastupljenosti hipokalcemije između postoperativnog određivanja kalcijuma na 24 i 48 sati (64%:43%) je statistički značajna ($p < 0,001$).

Na kontrolnom pregledu, posle 2 meseca nakon operacije, nema hipokalcemičnih pacijenata, tako da je stanje blisko preoperativnom nalazu ($p > 0,05$ ili NS) (tabela 11).

Grupa autora [223] je takodje u okviru svoje studije vršila proveru kalcijuma 24 i 72 časa nakon operacije. Pacijenti sa sniženim serumskim kalcijumom 24 i 72 časa od operacije su poredjeni sa normokalcemičnim pacijentima. Postoperativna hipokalcemija se razvila kod 20 od 30 pacijenata. Hipokalcemični pacijenti su ujedno imali značajno niže vrednosti PTH u poredjenju sa normokalcemičnim pacijentima.

Drugi autori [227] su uz PTH uzorkovali i kalcijum na uvodu u anesteziju (preoperativno) i nakon prve, odnosno druge lobektomije. Kalcijum je određivan i nakon 24 časa od operacije. Pored PTH zapažen je i značajan pad kalcijuma nakon 24 časa od operacije.

Druga grupa autora [228] je pak ispitivala kalcijum i fosfor preoperativno i postoperativno u različitim vremenskim intervalima (6, 12, 20 i 48h) od operacije. 24% pacijenata je razvilo hipokalcemiju. Vrednost kalcijuma merena 20 i 48 časova od operacije je bila sa 100% tačnosti u detekciji pacijenata sa hipokalcemijom. Metoda je posebno korisna kada određivanje iPTH nije rutinski dostupno ili je cena ispitivanja visoka.

Biohemijsku proveru kalcijuma 12 i 48 časova nakon hirurške intervencije je vršila druga grupa autora [219]. Merenje kalcijuma je vršeno svakog dana do otpusta. Hipokalcemija je definisana kao vrednost kalcijuma ispod normalnog opsega bez obzira na simptome. Prisustvo postoperativne hipokalcemije je statistički korelisalo sa vrednošću PTH merenog prvog postoperativnog dana kao i sa padom vrednosti procenta PTH.

Rezultati druge grupe autora [220] su pokazali da je merenje iPTH 24 časa od totalne tiroidektomije u kombinaciji sa nivoom kalcijuma drugog postoperativnog dana (48h) omogućava predikciju hipoparatiroidizma sa velikom senzitivnošću i specifičnošću. Pacijenti sa iPTH od 15pg/ml ili manje i serumskim kalcijumom od 1,9mmol/l ili manje su sa povećanim rizikom na razvoj postoperativnog hipoparatiroidizma.

U poredjenju sa navedenom grupom autora, naša granica hipokalcemije je bila 2,15mmol/l sa pikom od 12h i 64% ispitanika koji su bili hipokalcemični.

Intraoperativno izmerene vrednosti fosfora (mmol/L) su statistički signifikantano više ($p < 0,05$) u odnosu na preoperativne.

Izmerene vrednosti fosfora, 12 sati posle operacije, statistički se značajno razlikuju od preoperativnih ($p < 0,001$). Prvog dana (24h) nakon tiroidektomije ($p > 0,05$ ili NS). Drugog postoperativnog dana 48h ($p > 0,05$ ili NS).

Na kontrolnom pregledu posle 2 meseca vrednosti fosfora se statistički značajno ne razlikuju od preoperativnih ($p > 0,05$ ili NS) (tabela 12).

Nivo fosfora postoperativno dostiže najviši nivo nakon 12 časova (ukupno 15 pacijenata ima povišene vrednosti fosfora), a potom počinje da opada, odnosno broj pacijenata sa povišenim fosforom počinje da opada. Postoperativno 2 meseca od operacije, 94 pacijenta ima normalne vrednosti fosfora, 6 je sa sniženim vrednostima, dok pacijenata sa povišenim vrednostima fosfora u serumu nije bilo.

Grupa autora je [202], na seriji od 136 pacijenata ispitivala kalcijum i fosfor preoperativno i postoperativno u različitim vremenskim intervalima (6, 12, 20 i 48h) od operacije. Kriterijum za hipokalcemiju je bila postoperativna vrednost kalcijuma koja je $\leq 1,9\text{mmol/l}$. 24% pacijenata je razvilo hipokalcemiju. Vrednost kalcijuma merena 20 i 48 časova od operacije je bila prediktivna u detekciji pacijenata sa hipokalcemijom i bila je u korelaciji sa vrednostima fosfora dobijenih biohemijskom analizom.

Preoperativno je kod svih ispitanika zabeležen nivo vitamina D ispod granica normale (100%). Na kontrolnom pregledu posle 2 meseca, vrednosti vitamina D se statistički značajno ne razlikuju od preoperativnih ($p>0,05$ ili NS), odnosno ni posle dva meseca od operacije nije došlo do porasta vitamina D kod nijednog ispitanika bez obzira na to što je kod određenog broja ispitanika vitamin D uključen i u terapiju hipokalcemije (tabela 14).

Grupa autora [229] je ispitivala uzroke nastanka post-tiroidektomijske hipokalcemije kao i faktore rizika za nastanak protrahovanog hipoparatiroidizma. Pacijentima je sa serumskim Ca ispod 8mg/dl 24h nakon totalne tiroidektomije prepisan unos oralnog kalcijuma sa ili bez vitamina D. Protrahovani hipoparatiroidizam je definisan kao nivo iPTH ispod 13pg/ml i potreba za nadoknadom kalcijuma 1 mesec nakon tiroidektomije. Paratiroidna funkcija se vratila kod 78% pacijenata sa protrahovanim hipoparatiroidizmom nakon 1 godine. Intenzivan medicinski tretman hipokalcemije - „paratiroidna potpora”, može poboljšati ishod pacijenata sa hipoparatiroidizmom, što se još više odnosi na pacijente sa preoperativnim niskim vrednostima vitamina D.

Hirurška trauma je povećala broj pacijenata sa hipokalcemijom. Maksimalno ih je bilo 64% i to 12 sati posle totalne tiroidektomije. Posle toga se zastupljenost hipokalcemije medju ispitanicima smanjuje, a kalcijum se normalizuje u toku dva meseca postoperativno.

Intraoperativno je u cilju sagledavanja uticaja hirurške traume na rad paratiroidnih žlezda i hipokalcemiju, praćena i težina operisane štitaste žlezde, dužina trajanja hirurške intervencije kao i postoperativno krvarenje, odnosno količina sakupljene krvi na drenu tokom postoperativnog perioda do trenutka ekstrakcije istog.

Najmanja težina operisane štitaste žlezde iznosila je 15g dok je najveća težina iznosila 238g, srednja vrednost 69,11g.

Najkraće trajanje hirurške intervencije je iznosilo 45 minuta dok je najduže trajanje hirurške intervencije iznosilo 215 minuta kod pacijentkinje sa retrosternalnom strumom kod koje je u cilju hirurške intervencije radjena i parcijalna sternotomija.

Zabeleženo postoperativno krvarenje je iznosilo od 0 mL do 550 mL kod jedne pacijentkinje, kod koje je kasnije postoperativno krvarenje spontano stalo, tako da nije bilo potrebe za reintervencijom (tabela 15).

Kod svih pacijenata je određivano i postojanje procenta pada PTH i Cut Off vrednosti u odnosu na intra i postoperativnu hipokalcemiju. Pad vrednosti PTH je izračunat kao odnos preoperativne i postoperativne vrednosti ovog hormona izražene u procentima [69].

Univarijantna logistička regresiona analiza je kao obeležje povezano sa značajnim porastom vrednosti unakrsnog odnosa (OR) za intraoperativnu hipokalcemiju (20 min.) potvrdila **procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja vrednosti** ($p < 0,01$).

Obeležja povezana sa značajnim padom vrednosti unakrsnog odnosa (OR) za hipokalcemiju su: **preoperativno izmerene vrednosti kalcijuma** ($p < 0,01$), **vitamina D** ($p = 0,001$) i **kalcitonina** ($p < 0,01$) (tabela 16).

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnije prediktore intraoperativne hipokalcemije potvrdila: **procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja vrednosti, preoperativno izmerene vrednosti kalcijuma i i vitamina D.**

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnije obeležje povezano sa značajnim porastom vrednosti unakrsnog odnosa (OR) za hipokalcemiju potvrdila procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja vrednosti ($p < 0,01$).

Svako povećanje procenta pada PTH za 1% povećava rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 4,9% (1,7-4,9%).

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnija obeležja povezana sa značajnim padom vrednosti unakrsnog odnosa (OR) za hipokalcemiju potvrdila: **preoperativno izmerene vrednosti kalcijuma** ($p=0,001$) i **vitamina D** ($p=0,001$).

Svako povećanje nivoa kalcijuma preoperativno za 1 mmol/L smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 100% (99,5-100,0%).

Svako povećanje vrednosti vitamina D preoperativno smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 11,9% (4,9-18,5%) (tabela 17).

Grupa autora je [230] procenjivala procenat postoperativnog pada PTH. 31 pacijent je razvio hipokalcemiju (28,5%). Pacijenti koji su razvili hipokalcemiju su imali značajno niže vrednosti iPTH (intaktnog PTH), kao i značajno veći pad iPTH. Prag pada iPTH koji je bio od značaja za predikciju hipokalcemije je iznosio 68,5%. Pad vrednosti iPTH je bio znatno precizniji nego što je to bio sam iPTH. Pacijenti sa padom iPTH manjim od 68,5% mogu biti otpušteni sa lečenja prvog postoperativnog dana bez bilo kakve dodatne suplementacije. Kod pacijenata kod kojih je pad iPTH veći od 68,5% potrebna je suplementacija vitamina D pre nego što simptomi nastanu.

Nešto niži pad PTH je dobila druga grupa autora na svojoj seriji [231]. PTH i serumski kalcijum je uzorkovan preoperativno, neposredno postoperativno i nekoliko časova nakon operacije u cilju determinacije najboljeg tajminga za predikciju postoperativne hipokalcemije. Pad PTH od 80% ili veći je uzet kao 100% senzitivna za selekciju pacijenata za rani otpust. Koristeći ovaj test, 73,2% pacijenata je otpušteno unutar 24 časa nakon hirurške intervencije. Pad PTH od 98% je uzet kao indikator za selekciju pacijenata za ranu supstituciju kalcijuma a ujedno je prag od 98% pada PTH uzet kao prag visoke specifičnosti za ranu supstituciju kalcijuma.

Još niži prag pada PTH je dobila grupa autora [232] na svojoj seriji od 40 pacijenata gde je iPTH uzorkovan intraoperativno i 30 minuta postoperativno. Nivo kalcijuma je meren preoperativno i na svakih 8-12 časova unutar prvih 72 sata. Hipokalcemiju je razvilo 13 od 40 pacijenata (32,5%). Pad PTH za 50%, 30 minuta nakon operacije predstavlja senzitivni prediktor hipokalcemije. Pad od 75% predstavlja visoko specifičan indikator postoperativne hipokalcemije, mada ne visoko senzitivna.

Grupa autora [233], je procenjivala PTH preoperativno, intraoperativno i neposredno postoperativno. 15 pacijenta je razvilo hipokalcemiju. Pad veći od 75% u odnosu na preoperativnu vrednost je bio 100% senzitiv u predikciji postoperativne simptomatske hipokalcemije. Zaključak ispitivanja je da iPTH predstavlja visoko senzitiv i efektiv skrining za predikciju simptomatske hipokalcemije nakon totalne tiroidektomije.

Isti pad PTH je imala i naredna grupa autora [234], gde je ispitivani PTH uzorkovan perioperativno i 10 minuta nakon uklanjanja tiroidne žlezde. Pad PTH za 75% ili postoperativna vrednost od 7pg/ml predstavljaju standard za predviđanje simptomatske hipokalcemije nakon totalne tiroidektomije. Zaključak autora je da nivo PTH uzorkovan intraoperativno (u odnosu na preoperativnu vrednost) kao i vrednost 10 minuta nakon tiroidektomije predstavljaju dobre parametre za predikciju postoperativne hipokalcemije.

Takodje i naredna grupa autora [232] prijavljuje postoperativni pad PTH od 75%. Praćen je intraoperativni iPTH kod pacijenata sa totalnom tiroidektomijom. PTH je uzorkovan nakon uvoda u anesteziju, pre ekscizije i 5, 10 i 20 minuta nakon tiroidektomije. Postoperativno nivo kalcijuma je uzorkovan svakih 6 časova do otpusta. Kod pacijenata koji su zahtevali suplementaciju kalcijuma, 14 pacijenata (64%) od 22 je imalo promene u vrednostima PTH merene 20 minuta od operacije veće od 75%, dok kod pacijenata koji nisu zahtevali postoperativnu suplementaciju kalcijuma 61 pacijent (74%) od 82 je pokazalo promene u vrednostima PTH manje od 75%. Zaključak autora je da intraoperativni PTH monitoring može biti od koristi za identifikaciju pacijenata koji ne zahtevaju postoperativnu suplementaciju kalcijuma nakon totalne tiroidektomije.

Manji pad PTH u odnosu na prethodne autore (39%) je iznela naredna grupa autora [235]. PTH je uzorkovan 10 minuta nakon resekcije žlezde. Kalcijum je uzorkovan serijski u postoperativnom periodu. Pad vrednosti PTH je bio 39%. Incidenca hipokalcemije je bila značajno veća kod pacijenata sa intraoperativnim PTH nivoom manjim od 15pg/ml u odnosu na pacijente čiji je nivo PTH bio veći od navedenog. Rezultati studije su pokazali da intraoperativni PTH nivo veći od 15pg/ml nakon totalne tiroidektomije ukazuje na smanjen rizik za nastanak postoperativne hipokalcemije.

Statistička analiza na našoj seriji od 100 pacijenata je pokazala da svako povećanje pada PTH za 1% u odnosu na preoperativne vrednosti PTH povećava rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 4,9%.

Rezultati drugih autora govore u prilog tome da ozbiljnija postoperativna hipokalcemija nastaje u situacijama kada postoperativno dodje do pada PTH u odnosu na preoperativne vrednosti za 98%, 75%, 68,5%, 50% ili 39%.

Preoperativna hipovitaminoza vitamina D se takodje može uzeti kao faktor rizika za nastanak ili pogoršanje postoperativne hipokalcemije. Istraživanja pojedinih autora pokazuju da se hipovitaminoza vitamina D [80] pokazala kao ozbiljan prediktivni faktor za nastanak hipokalcemije kod pacijenata sa nivoom PTH ispod 15pg/mL i da je u toj situaciji postoperativna suplementacija vitamina D obavezna u cilju minimiziranja simptoma hipokalcemije. Nasuprot ovom istraživanju [81], dobijeni rezultati pokazuju da procena koncentracije vitamina D vršena preoperativno nema uticaja na predikciju rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije i da rutinski skrining vitamina D ne treba raditi.

Biohemijska vrednost vitamina D kod hipovitaminoze, za koju je istraživanjem [82] dobijeno da dovodi do nastanka postoperativne hipokalcemije je <20ng/mL (50nmol/L). Odnos pre i postoperativnih vrednosti vitamina D je u okviru navedenog istraživanja statistički značajan.

Na našoj seriji od 100 pacijenata hipovitaminoza je bila zastupljena kod 100% ispitanika. Minimalna vrednost vitamina D je iznosila 2,94nmol/L dok je maksimalna vrednost iznosila 62,53nmol/L (medijana 27,71 nmol/L).

Rezultati pak druge grupe autora su u potpunosti suprotni [83]. Niske doze vitamina D preoperativno, nemaju uticaja na postoperativnu hipokalcemiju, odnosno one imaju protektivni efekat preko nastanka adaptivnih promena paratiroidnih žlezda kao što su hipertrofija, hiperplazija ili sposobnost da sekretuju više hormona sekundarno zbog prolongirane hipovitaminoze vitamina D. Takodje, i rad druge grupe autora ide u prilog tvrdnji da preoperativna vrednost vitamina D nije prediktivna za procenu rizika postoperativne hipokalcemije. Preporuka autora je da se, u slučaju procene, vitamin D ordinira preoperativno kod pacijenata kod kojih se planira totalna tiroidektomija [88].

Medjutim, radovi drugih autora [86, 87, 89] ukazuju na činjenicu da je hipovitaminoza vitamina D povezana sa postoperativnom hipokalcemijom, uz preporuku za suplementacijom preparatima kalcijuma i vitaminom D u cilju prevencije hipokalcemije.

Univarijantna logistička regresiona analiza je kao obeležja povezana sa značajnim porastom vrednosti unakrsnog odnosa (OR) za hipokalcemiju (**12h** posle operacije) potvrdila: **težinu uklonjene štitne žlezde** ($p<0,01$), **dužinu trajanja operacije** ($p<0,01$), **procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti** ($p<0,001$) i **procenat pada PTH od preoperativnog do odredjivanja vrednosti 12h posle operacije** ($p<0,001$).

Obeležja povezana sa značajnim padom vrednosti unakrsnog odnosa (OR) za hipokalcemiju (12h posle operacije) su: **preoperativno izmerene vrednosti fosfora** ($p<0,05$) i **kalcitonina** ($p<0,01$) (tabela 18).

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnije prediktore hipokalcemije registrovane 12h posle operacije potvrdila: **trajanje operacije i preoperativno izmerene vrednosti kalcitonina**.

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnije obeležje povezano sa značajnim porastom vrednosti unakrsnog odnosa (OR) za hipokalcemiju (**12h**) potvrdila **trajanje operacije** ($p=0,050$).

Svako produžavanje operacije za 1 minut povećava rizik od nastanka hipokalcemije 12h nakon operacije za 2,2% (0-4,5%).

Dužina intraoperativne traume (vreme trajanja operacije) direktno koreliše sa samom težinom operacije, traumom paratiroidnih žlezdi, odnosno mogućom ishemijom istih što zajedno ima uticaja na nastanak postoperativne hipokalcemije.

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnije obeležje povezano sa značajnim padom vrednosti odnosa verovatnoća za postojanje i nepostojanje postoperativne hipokalcemije (**12h**) potvrdila **preoperativno izmerene vrednosti kalcitonina** ($p<0,01$).

Svako povećanje preoperativno izmerenog nivoa kalcitonina za 1 pg/mL smanjuje rizik od pojave hipokalcemije 12h nakon operacije za 66,1% (25,8-84,5%) (tabela 19).

Univarijantna logistička regresiona analiza je kao obeležja povezana sa značajnim porastom vrednosti unakrsnog odnosa (OR) za hipokalcemiju (**24h** posle operacije) potvrdila: **dužinu trajanja bolesti** ($p<0,05$), **težinu uklonjene štitne žlezde** ($p<0,05$), **procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti** ($p<0,001$), **procenat pada PTH od preoperativnog do odredjivanja vrednosti 12h posle operacije** ($p<0,001$), **procenat pada PTH od preoperativnog do odredjivanja vrednosti 24h posle operacije** ($p<0,001$) i **vrednosti fosfora 12h posle tireoidektomije** ($p<0,01$).

Obeležja povezana sa značajnim padom vrednosti unakrsnog odnosa (OR) za hipokalcemiju (**24h** posle operacije) su: **preoperativno izmerene vrednosti kalcitonina** ($p<0,05$), **intraoperativno odredjivane vrednosti fosfora** ($p<0,01$) i **PTH** ($p<0,001$), **kao i postoperativno izmerenih vrednosti PTH nakon 12h** ($p<0,001$) i **24h** ($p=0,001$) (tabela 20).

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnija obeležja povezana povećanjem verovatnoća za nastanak hipokalcemije registrovane 24h posle operacije potvrdila: **indeks pada PTH od preoperativnog do odredjivanja vrednosti 12h posle operacije** ($OR=4,140$; $p=0,007$; $p<0,01$), **težinu tireoideje** ($OR=0,902$; $p=0,040$; $p<0,05$) i **indeks pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti** ($OR=0,262$; $p=0,003$; $p<0,01$)

Svako povećanje težine odstranjene štitne žlezde za 1g povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 9,8% (0,5-18,2%).

Svako povećanje indeksa pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti za 1%, povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 73,8% (37,1-89%).

Svako povećanje indeksa pada PTH od preoperativnog do odredjivanja vrednosti 12h posle operacije za 1% povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije 4,14 puta (1,5-11,7 puta).

Multivarijantna logistička regresiona analiza je kao najvažnija obeležja povezana sa padom verovatnoće za nastanak hipokalcemije (**24h** nakon operacije) potvrdila: **preoperativno izmerene vrednosti kalcitonina** (OR=0,030; p=0,011; p<0,05), **postoperativno izmerene vrednosti PTH nakon 12h** (OR=7,866; p=0,024; p<0,05), **broj inatoperativno identifikovanih paratireoidnih žlezdi** (OR=0,005; p=0,024; p<0,05), **intraoperativno odredjivane vrednosti PTH** (OR=0,109; p=0,002; p<0,01), **zatim procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti** (OR=0,262; p=0,003; p<0,01).

Svako povećanje nivoa kalcitonina preoperativno za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije za 97% (55,4-99,8%).

Svako povećanje broja intraoperativno identifikovanih paratireoidnih žlezdi za jednu, smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 99,5% (50,6-100%).

Svako povećanje intraoperativno odredjivane vrednosti PTH za 1 pg/mL, smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 89,1% (54,8-97,4%).

Svako povećanje vrednosti PTH, izmerene 12h posle operacije, za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije 7,87 puta (1,3-47,4puta) (tabela 23).

Kalcitonin ima antihiperkalcemijsko delovanje i inhibiše resorpciju i oslobađanje kalcijuma iz kostiju (totalna i subtotalna tiroidektomija dovode do uklanjanja navedenih parafolikularnih ćelija i posledičnog gubitka supresije resorpcije i oslobađanja kalcijuma iz kostiju pri čemu dolazi do porasta koncentracije kalcijuma u krvi).

Rezultati jedne grupe autora su pokazali da prolazno povećanje kalcitonina koje se javlja kod pacijenata sa totalnom i subtotalnom tiroidektomijom ima snažan uticaja na ranu prolaznu posttiroidektomijsku hipokalcemiju. Veća količina kalcitonina može biti sekretovana manipulacijom štitaste žlezde tokom operacije. Statistički značajan porast kalcitonina u plazmi neposredno postoperativno i tesna povezanost izmedju nivoa pada kalcijuma i nivoa porasta kalcitonina može biti atraktivno moguće objašnjenje za ranu postoperativnu hipokalcemiju [157].

Sa druge strane, adekvatna koncentracija kalcitonina preoperativno ili pak povećanje koncentracije kalcitonina preoperativno (u nivou referentnih vrednosti) će očuvati kalcifikaciju kostiju, smanjiti rizik od hronične povećane preoperativne degradacije (demineralizacije) kostiju što se postoperativno može i treba smatrati preventivnim faktorom za nastanak sindroma gladnih kostiju te na taj način smanjiti rizik za nastanak postoperativne hipokalcemije.

Svako povećanje vrednosti PTH, izmereno 12h posle operacije, za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije 7,87 puta (1,3-47,4puta).

Medjutim, s obzirom na činjenicu da je 12 časova od operacije hirurška trauma dovela do najvećeg stepena hipokalcemije (64% pacijenata je hipokalcemično), to je ujedno i pik broja hipokalcemičnih pacijenata. Pad broja hipokalcemičnih pacijenata (oporavak funkcije PTH) počinje u periodu od 24 h (61% pacijenata je hipokalcemično), da bi ta vrednost za period od 48h bila još manja i iznosila 43%.

Postoperativno, u periodu merenja PTH na 12 časova, 18% pacijenata je sa sniženim vrednostima parathormona ispod 15pg/ml, i ta vrednost se održava i na 24 časa gde je 19% pacijenata sa sniženim vrednostima parathormona. Tek u periodu merenja na 48 sati dolazi do laganog porasta, i tada 14% pacijenata ima snižene vrednosti PTH.

Pored toga u periodu od 24 časa su dobijene ujedno i niže vrednosti PTH - do 1,05pg/mL. Niske vrednosti su dobijene i u intervalu merenja na 48h i najniža vrednost PTH je iznosila 0,43pg/mL.

U intervalu merenja od 12 časova dolazi do kompenzatornog skoka PTH (oporavak paratiroidnih žlezdi) i stimulatorne sinteze vitamina D u cilju povećanja apsorpcije kalcijuma.

Volumen tiroidne žlezde predstavlja faktor za koji se smatra da može imati uticaja na ishod komplikacija nakon tiroidektomije. Dostupne informacije u literaturi vezane za ovaj problem su oskudne.

Na našoj seriji od 100 pacijenata rezultati su pokazali da svako povećanje težine odstranjene štitne žlezde za 1g povećava rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 9,8%, odnosno da veća težina štitaste žlezde ima veći uticaj u smislu nastanka postoperativne hipokalcemije.

Suprotne rezultate je pokazala i prospektivna analiza odnosa ehosonografski detektovanog volumena štitaste žlezde i rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije [236]. Pacijenti sa manjim volumenom štitaste žlezde (<50mL) imali manji rizik za nastanak postoperativne hipokalcemije dok su pacijenti sa većim volumenom štitaste žlezde imali veći rizik za nastanak povrede rekurentnog nerva ili postoperativno krvarenje.

Nasuprot ovim rezultatima, pojedini autori su međjutim, svojim istraživanjima pokazali [237] da kod pacijenata sa većom štitastom žlezdom (>100mg) postoji veći rizik za nastanak postoperativnog hipoparatiroidizma i posledično postoperativne hipokalcemije.

Takodje je i drugo istraživanje [238] na seriji od 301 pacijenta pokazalo da postoji povećan rizik za nastanak postoperativne hipokalcemije kod pacijenata kod kojih je štitasta žlezda veličine preko 110g.

Razlog za nastanak postoperativne hipokalcemije a koji se vezuje za porast težine štitaste žlezde može biti višestruk. Može biti povezan sa prolaznim hipoparatiroidizmom uzrokovanim reverzibilnom ishemijom paratiroidnih žlezdi, hipotermijom paratiroidnih žlezdi (veći volumen štitaste žlezde produžava trajanje hirurške intervencije), ili otpuštanjem endotelina-1, koji se smatra reaktantom akutne faze i za koji se zna da smanjuje produkciju PTH. Njegov nivo je povećan kod pacijenata sa prolaznim hipoparatiroidizmom [239].

Yamashita je sa sar. [240] vršio procenu uticaja volumena štitaste žlezde (dobijene ultrazvukom) i nastanka hipokalcemije. Očekivanja su bila da masivne strume podrazumevaju duže operativno vreme za tiroidektomiju a samim tim i posledično veću incidencu hipokalcemije. Međjutim rezultati nisu pokazali postojanje veće incidence postoperativne hipokalcemije kod pacijenata sa velikim strumama.

Druga grupa autora [241] je takodje na svojim rezultatima pokazala da veličina štitaste žlezde ne predstavlja statistički značajan faktor od uticaja za nastanak privremenog ili trajnog hipoparatireoidizma (hipokalcemije).

Razumno objašnjenje da se veličina štitaste žlezde uzme kao protektivan faktor za nastanak postoperativne hipokalcemije (kod navedenih autora), stoji jedino u produkciji kalcitonina. Štitaste žlezde sa većim volumenom (težinom) produkuju veću količinu kalcitonina. Biohemijska vrednost kalcitonina se kod zdravih osoba održava u granicama normale (referentnim vrednostima) ali je sama produkcija kod voluminoznih struma povećana.

Sam kalcitonin svojom fiziološkom ulugom vraća kalcijum u kosti, te postoperativno imamo manje „prelivanje” kalcijuma u kosti, odnosno veća količina se zadržava u cirkulaciji i za potrebe drugih tkiva. Samim tim je manji i rizik za nastanak postoperativne hipokalcemije.

Giovanella [242] je svojim jedinstvenim istraživanjem u kojem je procenjivala vezu između količine izlučenog kalcitonina i veličine štitaste žlezde, jasno pokazala da količina izlučenog kalcitonina koreliše sa veličinom, odnosno da porast veličine štitaste žlezde dovodi do povećane produkcije kalcitonina.

Multivarijantna logistička regresiona analiza za period merenja od 48h nije dala signifikantne rezultate za nijedan od navedenih parametara (nema statističke značajnosti), ispitivanih prethodno univarijantnom logističkom regresionom analizom.

Medju 100 operisanih ispitanika bilo je 45 ili 45% onih koji nisu primali bilo kakvu terapiju, odnosno 55 ispitanika je dobijalo terapijsku nadoknadu zbog hipokalcemije.

Terapijsku nadoknadu Ca per os (Ca Sandoz šumeće tablete uz dodatak kapi vitamina D) dobilo je 40 operisanih ispitanika. Oni čine 88,9% pacijenata sa terapijom. Ca Sandoz je doziran u dozi od 3 šumeće tablete na dan uz dodatak kapi vitamina D (5 kapi/dan).

Preostalih 15 (11,1%) ispitanika je dobijalo kombinovanu terapiju za hipokalcemiju: parenteralno (injekcije) i per os (Ca Sandoz šumeće tablete uz dodatak kapi vitamina D) (tabela 26). Injekcije su dozirane u vidu preparata Ca glukonata, 2 injekcije na dan (tabela 26).

U grupi ispitanika koji nisu primali terapiju postoji statistički značajna razlika u vrednosti kalcijuma (intraoperativno, 12h i 24h postoperativno), PTH (intraoperativno, 12h, 24h, 48h i 2 meseca postoperativno) i fosfora (intraoperativno), u odnosu na operisane sa terapijom (tabela 28, 29, 30, 31, 32), što ukazuje na dobar odgovor terapije na hipokalcemiju.

ROC analiza ukazuje da vrednost (cut-off) parametra **procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja vrednosti (20min)**, koja najbolje diferencira ispitanike na one koji imaju teži oblik hipokalcemije te stoga primaju kombinovanu terapiju i ostale, iznosi **34,1%** pri čemu je senzitivnost **100%**, a specifičnost **53%** (grafikon 18).

ROC analiza ukazuje da vrednost (cut-off) parametra **procenat pada PTH od preoperativnog do postoperativnog određivanja vrednosti (12h)**, koja najbolje diferencira ispitanike na one koji imaju teži oblik hipokalcemije te stoga primaju kombinovanu terapiju i ostale, iznosi **49,56% (50%)** pri čemu je senzitivnost **87%**, a specifičnost **71%** (grafikon 20).

Kod ispitanika koji su zahtevali jednodnevnu terapiju postoji statistički značajna razlika u vrednosti kalcijuma (intraoperativno, 12h i 24h postoperativno), PTH (12h postoperativno) i fosfora (12h i 24h postoperativno) u odnosu na operisane sa višednevnom terapijom (tabela 33, 34, 35), što ukazuje na činjenicu da je kod pacijenata sa težim oblikom hipokalcemije zahtevana terapija koja traje duže od jednog dana.

Grupa autora je [243], na seriji od 169 pacijenata ispitivala uticaj postoperativnog PTH testiranja u cilju suplementacije kalcijuma i vitamina D. Suplementacija je bila indikovana za vrednosti PTH <15mg/dl ili u slučaju hipokalcemije (kalcijum <8mg/dl). Rutinska pak suplementacija bi podrazumevala davanje oralnog kalcijuma i vitamina D odmah nakon hirurške intervencije. Rezultati govore u prilog tome da rutinsko PTH testiranje i suplementacija kalcijuma i vitamina D kod pacijenata sa hipoparatiroidizmom redukuje broj pacijenata sa hipokalcemijom.

Druga grupa autora je [244], na seriji od 72 pacijenta sa tiroidektomijom ispitivala PTH i serumski kalcijum uzorkovan intraoperativno u trenutku šava kože i nakon 1 meseca. Od 72 pacijenta, 14 je imalo iPTH manji od 10pg/ml. Nakon jednog meseca 11 od 14 pacijenata je zahtevalo suplementaciju vitamina D zbog perzistentnog hipoparatiroidizma ili hipokalcemije. Preostalih 3 od 14 pacijenata sa intraoperativnim iPTH nivoom manjim od 10pg/ml nije zahtevalo suplementaciju vitamina D nakon 1 meseca jer su bili asimptomatski i njihov PTH i serumski kalcijum su se normalizovali. Nijedan od 58 pacijenata sa intraoperativnim iPTH većim od 10pg/ml nije zahtevao suplementaciju vitamina D 1 mesec nakon operacije. Zaključak autora je da iPTH manji od 10pg/ml predstavlja snažan prediktor hipoparatiroidizma nakon tiroidektomije. Pacijentima sa iPTH nivoom manjim od 10pg/ml treba uključiti suplementaciju vitamina D kako bi potpomogli smanjenu funkciju paratiroidnih žlezdi i izbegli simptomatsku hipokalcemiju.

Naredna grupa autora je [245], je na seriji od 271 pacijenta podvrgnutih tiroidektomiji ispitivala uticaj pada koncentracije PTH na postoperativnu hipokalcemiju. Kod pacijenata je dijagnostikovana PTH deficijencija kada je serumski PTH bio <10pg/ml i kod takvih pacijenata je ordinirana suplementacija vitamina D. 3 pacijenta su zahtevala dugotrajnu suplementaciju vitamina D dok je samo dva imalo nedetektabilne vrednosti PTH. Zaključak autora je da će oko 12% pacijenata nakon totalne tiroidektomije razviti PTH deficijenciju. Od njih PTH deficijentnih, 73% će se vratiti normalnoj PTH funkciji unutar prve nedelje od operacije. 1% pacijenata će zahtevati dugotrajnu naknadu vitamina D zbog hipokalcemije.

Grupa autora [246], je na seriji od 21 pacijenta uzorkovala iPTH 1 čas nakon hirurške intervencije i odredjivala njegov značaj u predikciji postoperativne hipokalcemije. Jonizovani kalcijum je uzorkovan 6 časova nakon operacije i narednog jutra. Od ukupnog broja pacijenata 18 je razvilo hipokalcemiju. IPTH $\leq 2,5$ pmol/l se pokazao kao 100% senzitivna u predikciji pacijenata koji će razviti simptomatsku hipokalcemiju. Preporuka je da se kod takvih pacijenata uvede rana suplementacija kalcijuma kako bi se smanjio postoperativni morbiditet za simptomatsku hipokalcemiju.

Celokupnim sagledavanjem dobijenih rezultata, možemo reći da su izdvojeni sledeći faktori rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije.

Obeležja za koja možemo reći da imaju uticaja na rizik od nastanka postoperativne hipokalcemije za intraoperativni period **(20 minuta od operacije)** su:

1. **Pad procenta PTH:** svako povećanje pada procenta PTH za 1% povećava rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 4,9% (1,7-8,3%).
2. **Porast nivoa kalcijuma:** svako povećanje nivoa kalcijuma preoperativno za 1 mmol/L smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 100% (99,5-100,0%).
3. **Porast vrednosti vitamina D:** svako povećanje vrednosti vitamina D preoperativno za 1 nmol/L smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 11,9% (4,9-18,5%).
4. **Procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja (20min.),** koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez intraoperativne hipokalcemije, iznosi **43,24%**.
5. **Procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja vrednosti (20min.),** koja najbolje diferencira ispitanike na one koji imaju teži oblik hipokalcemije te stoga primaju kombinovanu terapiju, i ostale, iznosi **34,1%**.
6. **Preoperativna vrednost vitamina D** koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez hipokalcemije iznosi **26,20 nmol/L**.

Obeležja za koja možemo reći da imaju uticaja na rizik od nastanka postoperativne hipokalcemije za **postoperativni period od 12h** su:

1. **Produženje vremena trajanja operacije:** svako produžavanje operacije za 1 minut povećava rizik od nastanka hipokalcemije 12h nakon operacije za 2,2% (0-4,5%).
2. **Porast preoperativno izmerenog nivoa kalcitonina:** svako povećanje preoperativno izmerenog nivoa kalcitonina za 1 pg/mL smanjuje rizik od pojave hipokalcemije 12h nakon operacije za 66,1% (25,8-84,5%).
3. **Procenat pada PTH od preoperativnog do postoperativnog određivanja vrednosti (12h),** koja najbolje diferencira ispitanike na one koji imaju teži oblik hipokalcemije te stoga primaju kombinovanu terapiju, i ostale, iznosi **49,56%**.

Obeležja za koja možemo reći da imaju uticaja na rizik od nastanka postoperativne hipokalcemije za **postoperativni period od 24h** su:

1. **Porast vrednosti PTH:** svako povećanje vrednosti PTH, izmerene 12h posle operacije, za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije 7,87 puta (1,3-47,4puta).
2. **Pad procenta PTH:** svako povećanje pada procenta PTH od preoperativnog do određivanja vrednosti 12h posle operacije za 1% povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije 4,14 puta (1,5-11,7 puta).
3. **Porast nivoa kalcitonina:** svako povećanje nivoa kalcitonina preoperativno za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije za 97% (55,4-99,8%).
4. **Veličina odastranjene štitne žlezde:** svako povećanje težine (veličine) odstranjene štitne žlezde za 1g povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 9,8% (0,5-18,2%).
5. **Pad procenta PTH:** Svako povećanje pada procenta PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja vrednosti za 1%, povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 73,8% (37,1-89%).
6. **Broj intraoperativno identifikovanih paratireoidnih žlezdi:** svako povećanje broja intraoperativno identifikovanih paratireoidnih žlezdi za jednu, smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 99,56% (50,6-100%).
7. **Porast vrednosti PTH:** svako povećanje intraoperativno određivane vrednosti PTH za 1 pg/mL, smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 89,1% (54,8-97,4%).
8. **Procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja (20 min.),** koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez hipokalcemije 24h posle operacije hipokalcemije (cut-off) iznosi **25,70%**.
9. **Procenat pada PTH od preoperativnog do postoperativnog određivanja vrednosti (12h),** koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez hipokalcemije 24h posle operacije (cut-off) iznosi **23,02%**.

16. ZAKLJUČAK

Na osnovu pregleda rezultata, dobijenih ovim istraživanjem, možemo reći da je hirurška trauma povećala broj pacijenata sa hipokalcemijom.

Analizom parametara koji imaju direktni uticaj na paratiroidne žlezde (dužina trajanja hirurške intervencije, težina štitaste žlezde, broj intraoperativno identifikovanih paratiroidnih žlezdi), kao i biohemijskih parametara, možemo iz celokupnog istraživanja izvesti sledeće zaključke:

1. Od ukupnog broja od 100 pacijenata uključenih u ispitivanje, bilo je 17 muškaraca i 83 osobe ženskog pola, dok je najveći broj operisanih pacijenata je bio zastupljen među ispitanicima starim 50-59 godina i iznosio je ukupno 33%.
2. Najveći broj ispitanika je bio u grupi trajanja bolesti do 50 meseci i iznosio je ukupno 61% a najčešći patohistološki entitet kod ispitanika zastupljen sa 81% je bila polinodозна struma.
3. Nivo PTH postoperativno dostiže najniži nivo nakon 24 časa i 19% pacijenata ima snižen PTH, kalcijum postoperativno dostiže najniži nivo nakon 12 časova i 78% pacijenata ima snižen kalcijum, dok nivo fosfora postoperativno dostiže najviši nivo nakon 12 časova gde 15 % pacijenata ima povišene vrednosti fosfora.
4. Najmanja težina operisane štitaste žlezde iznosila je 15g dok je najveća težina iznosila 238g; najkraće trajanje hirurške intervencije je iznosilo 45 minuta, najduže 215 minuta, a zabeleženo postoperativno krvarenje se kretalo od 0 mL do 550 mL.
5. Svako povećanje pada procenta PTH intraoperativno za 1% povećava rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 4,9%, a svako povećanje nivoa kalcijuma preoperativno za 1 mmol/L smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 100%.
6. Svako povećanje vrednosti vitamina D preoperativno za 1 nmol/L smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 11,9%, dok procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja vrednosti (20min), koji najbolje diferencira ispitanike na one koji imaju teži oblik hipokalcemije te stoga primaju kombinovanu terapiju, i ostale, iznosi 34,1%.

7. Svako produžavanje operacije za 1 minut povećava rizik od nastanka hipokalcemije 12h nakon operacije za 2,2%, a svako povećanje preoperativno izmerenog nivoa kalcitonina za 1 pg/mL smanjuje rizik od pojave hipokalcemije 12h nakon operacije za 66,1%.
8. Procenat pada PTH od preoperativnog do postoperativnog određivanja vrednosti (12h), koja najbolje diferencira ispitanike na one koji imaju teži oblik hipokalcemije te stoga primaju kombinovanu terapiju, i ostale, iznosi 49,56%, dok svako povećanje vrednosti PTH, izmerene 12h posle operacije, za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije 7,87 puta.
9. Svako povećanje pada procenta PTH od preoperativnog do određivanja vrednosti 12h posle operacije za 1% povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije 4,14 puta, a svako povećanje nivoa kalcitonina preoperativno za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije za 97%.
10. Svako povećanje težine odstranjene štitne žlezde za 1g povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 9,8%, a svako povećanje pada procenta PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja vrednosti za 1%, povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 73,8%.
11. Svako povećanje broja intraoperativno identifikovanih paratireoidnih žlezdi za jednu, smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 99,56%, dok svako povećanje intraoperativno određivane vrednosti PTH za 1 pg/mL, smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 89,1% .
12. Procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja (20 min.), koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez hipokalcemije 24h posle operacije hipokalcemije (cut-off) iznosi 25,70%.
13. Procenat pada PTH od preoperativnog do postoperativnog određivanja vrednosti (12h), koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez hipokalcemije 24h posle operacije (cut-off) iznosi 23,02%.
14. U grupi ispitanika koji nisu primali terapiju, kao i onih koji su zahtevali jednodnevnu terapiju postoji statistički značajna razlika u vrednosti kalcijuma, PTH i fosfora, merenih u različitim vremenskim intervalima, u odnosu na operisane sa terapijom.

17. LITERATURA

1. Prakash UB. Shushruta of ancient India. Surg Gynecol Obstet. 1978; 146:263-72.
2. Nutton V. Vesalius revised. His annotations to the 1555 Fabrica. Med Hist. 2012; 56:415-43.
3. Stanojević V. Istorija medicine. Beograd- Zagreb: Medicinska knjiga. 1962.
4. Ingbar SH, Braverman LE, et al. Werner's the thyroid (5th edition). J.B. Lippincot Company 1986.
5. Gross J, Pitt-Rivers R. The identification of 3:5:3'-L-triiodothyronine in human plasma. Lancet. 1952; 1:439-41.
6. Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, Davidson AG, Henze KG. Evidence for calcitonin--a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. Endocrinology. 1962; 70:638-49.
7. Anthony J, Edic, Luis A Ayala, Richard H Egdahl. Manual of endocrine surgery. Springer, Berlin Heidelberg New-York, 1975.
8. Berger G, Berger N, Guillaud MH, Trouillas J, Vauzelle JL. Calcitonin-like immunoreactivity of amyloid fibrils in medullary thyroid carcinomas. An immunoelectron microscope study. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1988; 412:543-51.
9. Becker WF.: Pioneers in the thyroid surgery. Ann. Surg., 1977; 185: 493-502.
10. Halsted WS.: The operative story of goither. The author's operation. John Hopkins Rep. 1920; 19:71-257.
11. Lahey F.: Routine dissection and demonstration of recurrent laryngeal nerve in subtotal thyroidectomy. Surg. Gynecol. Obstet., 1938; 66:776-782.
12. Woolner LB., Beahrs OH, Black BM, Keating FR.: Classification and prognosis of thyroid carcinoma. Am. J. Surg., 1961; 102:354-61
13. Taylor S. History of hyperparathyroidism. In Foetmen (ed), Progress in Surgery. Parathyroid Surgery, New York; Karger. 1986; 1-12.
14. Skandalakis JE, Gray SW. Embryology for Surgeons. Williams Wilkins; 2009; 366-87.
15. Sedgwick CE, Cady B.: Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia, WB Saunders, 1980; 6-17.
16. Solomon JR, Rangecroft L. Thyroglossal-duct lesions in childhood. J Pediatr Surg. 1984; 19:555-61.
17. Foster RS.: Thyroid gland. U: Davis JH., Sheldon GF. (eds): Surgery. A problem solving approach. Mosby. St Louis, 1995; 2184.

18. Pearse AG, Takor TT. Neuroendocrine embryology and the APUD concept. Clin Endocrinol (Oxf). 1976; 5:229-235.
19. Mansberger AR Jr, Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin North Am. 1993; 73:727-46.
20. Wang CA. Surgical management of primary hyperparathyroidism. Curr Probl Surg. 1985; 22:1-50.
21. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann Surg. 1976; 183:271-275.
22. Edis AJ, Levitt MD. Supernumerary parathyroid glands: implications for the surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. World J Surg. 1987; 11:398-401.
23. Rogers W. M.. Normal and anomalous development of the thyroid. In: Werner S. C, Ingbar S. H.. The Thyroid. Harper and Row, New York, 1971; 303–317.
24. Cordier A. C., Haumont S. M.. Development of thymus, parathyroids, and ultimobranchial bodies in NMRI and nude mice. Am. J. Anat. 1980; 157: 227-263.
25. LeLievre C. S., LeDouarin N. M.. Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimeric quail and chick embryos. J. Embryol. Exp. Morphol. 1975. 34: 125-154.
26. Owen J. J., McLoughlin D. E., Suniara R. K., Jenkinson E. J.. The role of mesenchyme in thymus development. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2000; 251: 33-37.
27. LeDouarin N. M. and Jotereau F. V.. Tracing of cells of the avian thymus through embryonic life in interspecific chimeras. J. Exp. Med. 1975; 142:17-40.
28. Manley N., Capecchi M. R.. Hox group 3 paralogs regulate the development and migration of the thymus, thyroid, and parathyroid glands. Dev. Biol. 1998; 195:1-15.
29. Bockman D. E., Kirby, M. L.. Dependence of thymus development on derivatives of the neural crest. Science. 1984; 223:498-500.
30. Noden D. M.. Craniofacial development: new views on old problems. Anat. Rec. 1984; 208:1-13.
31. Hammond W. S.. Origin of thymus in the chick embryos. J. Morphol. 1954; 95:501-521.
32. Krumlauf R.. *Hox* genes in vertebrate development. Cell. 1994; 78:191-201.
33. Manley N., Capecchi M. R.. The role of HoxA3 in mouse thymus and thyroid development. Development. 1995; 121:1989-2003.
34. Dahl E., Koseki H., Balling R.. Pax genes and organogenesis. BioEssays. 1997; 19: 755-765.

35. Peters H., Neubüser A., Kratochwil K., Balling, R.. *Pax9*- deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev.*1998; 12:2735-2747.
36. Su D., Ellis S., Napier A., Lee K., Manley, N. R.. *Hoxa3* and *Pax1* regulate epithelial cell death and proliferation during thymus and parathyroid organogenesis. *Dev. Biol.* 2001; 236:316-329.
37. Gordon J., Bennett A. R., Blackburn C. C., Manley N. R.. *Gcm2* and *Foxn1* mark early parathyroid- and thymus-specific domains in the developing third pharyngeal pouch. *Mech. Dev.* 2001; 103:141-143.
38. Borsani G., DeGrandi A., Ballabio A., Bulfone A., Bernard L., Banfi S. et al.. *EYA4*, a novel vertebrate gene related to *Drosophila eyes absent*. *Hum. Mol. Genet.* 1999; 8:11-23.
39. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection for carcinoma of the thyroid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991; 117:601-605.
40. Lennquist S.: *Thyroidectomy*. U: Clark OH., Duh QY. (eds): *Textbook of endocrine surgery*. Saunders. Phyladelphia, 1997; 147-153.
41. Johansson K, Ander S, Lennquist S, Smeds S. Human parathyroid blood supply determined by laser-Doppler flowmetry. *World J Surg.* 1994; 18:417-420.
42. Charles P. Calcium absorption and calcium bioavailability. *J Intern Med.* 1992; 231:161-168.
43. Habener J., Rosenblatt M., Potts JT.: *Parathyroid hormone: physiology, chemistry, biosintesis, secretion, metabolism and action*. U: De Groot: *Endocrinology*. Saunders, Phyladelphia, 1989; 848-662.
44. Akerström G, Rastad J, Ljunghall S, Ridefelt P, Juhlin C, Gylfe E. Cellular physiology and pathophysiology of the parathyroid glands. *World J Surg.* 1991; 15:672-680.
45. Bringhurst FR, Stern AM, Yotts M, Mizrahi N, Segre GV et Potts JT. Peripheral metabolism of PTH: Fate of biologically active amino terminus in vivo. *Am J Physiol.* 1988; 255:886-893.
46. Martin KJ, Hruska KA, Freitag JJ, Klahr S et Slatopolsky E. The peripheral metabolism of parathyroid hormone. *N Engl J Med.* 1979; 302:1092-1098.

47. AlQahtani A, Parsyan A, Payne R, Tabah R. Parathyroid hormone levels 1 hour after thyroidectomy: an early predictor of postoperative hypocalcemia. *Can J Surg.* 2014; 57:237-240.
48. Carter Y, Chen H, Sippel RS. An intact parathyroid hormone-based protocol for the prevention and treatment of symptomatic hypocalcemia after thyroidectomy. *J Surg Res.* 2014; 186:23-28.
49. Sebastian M, Rudnicki J, Jakubaszko W, Zyśko D, Agrawal AK, Sebastian A. Clinical and biochemical factors affecting postoperative hypocalcemia after near-total thyroidectomy. *Adv Clin Exp Med.* 2013; 22:675-682.
50. Nemade SV, Rokade VV, Pathak NA, Tiwari SS, Sonkhedkar SJ. Comparison between perioperative treatment with calcium and with calcium and vitamin d in prevention of post thyroidectomy hypocalcemia. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 66:214-219.
51. Lang BH, Wong KP, Cowling BJ, Fong YK, Chan DK, Hung GK. Do low preoperative vitamin D levels reduce the accuracy of quick parathyroid hormone in predicting postthyroidectomy hypocalcemia? *Ann Surg Oncol.* 2013; 20:739-745.
52. Unalp HR, Erbil Y, Akguner T, Kamer E, Derici H, Issever H. Does near total thyroidectomy offer advantage over total thyroidectomy in terms of postoperative hypocalcemia? *Int J Surg.* 2009; 7:120-125.
53. Noureldine SI, Genther DJ, Lopez M, Agrawal N, Tufano RP. Early predictors of hypocalcemia after total thyroidectomy: an analysis of 304 patients using a short-stay monitoring protocol. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140:1006-1013.
54. Tripathi M, Karwasra RK, Parshad S. Effect of preoperative vitamin D deficiency on postoperative hypocalcemia after thyroid surgery. *Thyroid Res.* 2014; 7:8.
55. Díez M, Vera C, Ratia T, Diego L, Mendoza F, Guillaumot P, San Román R, Mugüerza JM, Rodríguez A, Medina C, Gómez B, Granell J. Effect of vitamin D deficiency on hypocalcaemia after total thyroidectomy due to benign goiter. *Cir Esp.* 2013; 91:250-256.
56. Kim JP, Park JJ, Son HY, Kim RB, Kim HY, Woo SH. Effectiveness of an i-PTH measurement in predicting post thyroidectomy hypocalcemia: prospective controlled study. *Yonsei Med J.* 2013; 54:637-642.
57. Ozogul B, Akcay MN, Akcay G, Bulut OH. Factors affecting hypocalcaemia following total thyroidectomy: a prospective study. *Eurasian J Med.* 201; 46:15-21.

58. Herranz González-Botas J, Lourido Piedrahita D. Hypocalcaemia after total thyroidectomy: incidence, control and treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2013; 64:102-107.
59. Tredici P, Grosso E, Gibelli B, Massaro MA, Arrigoni C, Tradati N. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011; 31:144-148.
60. Gac E P, Cabané T P, Amat V J, Huidobro G F, Rossi F R, Rodríguez F F, Ferrada V C, Cardemil R F. Incidence of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Rev Med Chil.* 2007; 135:26-30.
61. Vanderlei FA, Vieira JG, Hojaij FC, Cervantes O, Kunii IS, Ohe MN, Santos RO, Abrahão M. Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012; 56:168-172.
62. Cayo AK, Yen TW, Misustin SM, Wall K, Wilson SD, Evans DB, Wang TS. Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: results of a prospective, randomized study. *Surgery.* 2012; 152:1059-1067.
63. Sousa Ade A, Salles JM, Soares JM, Moraes GM, Carvalho JR, Savassi-Rocha PR. Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Rev Col Bras Cir.* 2012; 39:476-482.
64. Aluffi P, Aina E, Bagnati T, Toso A, Pia F. Prognostic factors for definitive hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2008; 59:321-324.
65. Kim JH, Chung MK, Son YI. Reliable early prediction for different types of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2011; 4:95-100.
66. Ambe PC, Brömling S, Knoefel WT, Rehders A. Prolonged duration of surgery is not a risk factor for postoperative complications in patients undergoing total thyroidectomy: a single center experience in 305 patients. *Patient Saf Surg.* 2014; 8:45.
67. Tolone S, Roberto R, del Genio G, Bruscianno L, Parmeggiani D, Amoroso V, Casalino G, Verde I, Bosco A, D'Alessandro A, Pirozzi R, Rossetti G, Limongelli P, Docimo L. The impact of age and oral calcium and vitamin D supplements on postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. A prospective study. *BMC Surg.* 2013; 2:11.
68. Pfleiderer AG, Ahmad N, Draper MR, Vrotsou K, Smith WK. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009; 91:140-146.

69. Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. *Surgery*. 1993; 114:1019-1022.
70. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2015; 4:82-90.
71. Wiseman JE, Mossanen M, Ituarte PH, Bath JM, Yeh MW. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J Surg*. 2010; 34:532-537.
72. Sebastian M, Rudnicki J, Jakubaszko W, Zyśko D, Agrawal AK, Sebastian A. Clinical and biochemical factors affecting postoperative hypocalcemia after near-total thyroidectomy. *Adv Clin Exp Med*. 2013; 22:675-682.
73. Sousa Ade A, Salles JM, Soares JM, Moraes GM, Carvalho JR, Savassi-Rocha PR. Evolution of blood magnesium and phosphorus ion levels following thyroidectomy and correlation with total calcium values. *Sao Paulo Med J*. 2010; 128:268-271.
74. Hammerstad SS, Norheim I, Paulsen T, Amlie LM, Eriksen EF. Excessive decrease in serum magnesium after total thyroidectomy for Graves' disease is related to development of permanent hypocalcemia. *World J Surg*. 2013; 37:369-375.
75. Amir A, Sands NB, Tamilia M, Hier MP, Black MJ, Payne RJ. Preoperative serum calcium levels as an indicator of postthyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 39:654-658.
76. Sam AH, Dhillo WS, Donaldson M, Moolla A, Meeran K, Tolley NS, Palazzo FF. Serum phosphate predicts temporary hypocalcaemia following thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 74:388-393.
77. Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. *World J Surg*. 2000; 24:722-726.
78. Desport JC, Bregeon Y, Devalois B, Karoutsos S, Sardin B, Lapraz J. Hypomagnesemia associated with hypocalcemia after undetected parathyroidectomy. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1992; 11:470-472.
79. Garrahy A, Murphy MS, Sheahan P. Impact of postoperative magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Head Neck*. 2016; 38:613-619.
80. Kim WW, Chung SH, Ban EJ, Lee CR, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Park CS. Is Preoperative Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Postoperative Symptomatic Hypocalcemia in Thyroid Cancer Patients Undergoing Total Thyroidectomy Plus Central Compartment Neck Dissection? *Thyroid*. 2015; 25:911-918.

81. Lee GH, Ku YH, Kim HI, Lee MC, Kim MJ. Vitamin D level is not a predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400:617-622.
82. Tripathi M, Karwasra RK, Parshad S. Effect of preoperative vitamin D deficiency on postoperative hypocalcemia after thyroid surgery. *Thyroid Res.* 2014; 7:8.
83. Nhan C, Dolev Y, Mijovic T, Rivera JA, Kallai-Sanfaçon MA, Mlynarek AM, Payne RJ. Vitamin D deficiency and the risk of hypocalcemia following total thyroidectomy. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 41:401-406.
84. Díez M, Vera C, Ratia T, Diego L, Mendoza F, Guillaumot P, San Román R, Mugüerza JM, Rodríguez A, Medina C, Gómez B, Granell J. Effect of vitamin D deficiency on hypocalcaemia after total thyroidectomy due to benign goitre. *Cir Esp.* 2013; 91:250-256.
85. Lang BH, Wong KP, Cowling BJ, Fong YK, Chan DK, Hung GK. Do low preoperative vitamin D levels reduce the accuracy of quick parathyroid hormone in predicting postthyroidectomy hypocalcemia? *Ann Surg Oncol.* 2013; 20:739-745.
86. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg.* 2011; 35:324-330.
87. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, İşsever H, Bozbora A, Ozarmağan S, Tezelman S. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2009; 197:439-446.
88. Falcone TE, Stein DJ, Jumaily JS, Pearce EN, Holick MF, McAneny DB, Jalisi S, Grillone GA, Stone MD, Devaiah AK, Noordzij JP. Correlating pre-operative vitamin d status with post-thyroidectomy hypocalcemia. *Endocr Pract.* 2015; 21:348-354.
89. Al-Khatib T, Althubaiti AM, Althubaiti A, Mosli HH, Alwasiah RO, Badawood LM. Severe vitamin D deficiency: a significant predictor of early hypocalcemia after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 152:424-431.
90. Griffin TP, Murphy MS, Sheahan P. Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140:346-351.
91. Ljunghall S, Hellman P, Rastad J, Akerström G. Primary hyperparathyroidism: epidemiology, diagnosis and clinical picture. *World J Surg.* 1991; 15:681-687.

92. Palmér M, Jakobsson S, Akerström G, Ljunghall S. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values. *Eur J Clin Invest.* 1988; 18:39-46.
93. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013; 20:168.
94. Huang SM, Duh QY, Shaver J, Siperstein AE, Kraimps JL, Clark OH. Familial hyperparathyroidism without multiple endocrine neoplasia. *World J Surg.* 1997; 21:22-28.
95. Jackson CE, Norum RA, Boyd SB, Talpos GB, Wilson SD, Taggart RT, Mallette LE. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. *Surgery.* 1990; 108:1006-1012.
96. Levine MA, Downs RW Jr, Moses AM, Breslau NA, Marx SJ, Lasker RD, Rizzoli RE, Aurbach GD, Spiegel AM: Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. *Am J Med* 1983; 74:545-556.
97. Levine MA: Pseudohypoparathyroidism: from bedside to bench and back. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1255-1260.
98. Germain-Lee EL, Groman J, Cranet JL, Jan de Beur SM, Levine M: Growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type Ia: another manifestation of multiple resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4059-4069.
99. Mantovani G, Maghnie M, Weber G, De Menis E, Brunelli V, Cappa M, Loli P, Beck-Peccoz P, Spada A: Growth hormone-releasing hormone resistance in pseudohypoparathyroidism type Ia: new evidence for imprinting of the Gsa gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4070-4074.
100. Van Dop C, Bourne HR: Pseudohypoparathyroidism. *Ann Rev Med* 1983; 34:259-266.
101. Liu J, Erlichman B, Weinstein LS: The stimulatory G protein subunit G_s is imprinted in human thyroid glands: implications for thyroid function in pseudohypoparathyroidism types Ia and Ib. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4336-4341.
102. Weinhaeusel A, Thiele S, Hofner M, Hiort O, Noehammer C: PCRbased analysis of differentially methylated regions of GNAS enables convenient diagnostic testing of pseudohypoparathyroidism type Ib. *Clin Chem* 2008; 54:1537-1545.

103. Mantovani G, Bondioni S, Linglart A, Maghnie M, Cisternino M, Corbetta S, Lania AG, Beck-Peccoz P, Spada A: Genetic analysis and evaluation of resistance to thyrotropin and growth hormone-releasing hormone in pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Clin Endocr Metab* 2007; 92:3738-3742.
104. Chase LR, Melson GL, Aurbach GD: Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 30 ,50 -AMP in response to parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1969; 48:1832-1844.
105. Rodriguez HJ, Villarreal H, Klahr S, Slatopolsky E: Pseudohypoparathyroidism type II: restoration of normal renal responsiveness to parathyroid hormone by calcium administration. *J Clin Endocr Metab* 1974; 38:693-701.
106. Tachibana S, Sato S, Yokoi T, Nagaishi R, Akehi Y, Yanase T, Yamashita H. Severe hypocalcemia complicated by postsurgical hypoparathyroidism and hungry bone syndrome in a patient with primary hyperparathyroidism, Graves' disease, and acromegaly. *Intern Med.* 2012; 51:1869-1873.
107. von Recklinghausen FD. Die Fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoplastische Carzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen, *Festschrift Rudolf Virchow* (Ed), George Reimer, Berlin 1891.
108. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, et al. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest.* 1976; 58:529.
109. Rizzoli R, Poser J, Bürgi U. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. *Metabolism.* 1986; 35:71.
110. Sato K, Han DC, Fujii Y, et al. Thyroid hormone stimulates alkaline phosphatase activity in cultured rat osteoblastic cells (ROS 17/2.8) through 3,5,3'-triiodo-L-thyronine nuclear receptors. *Endocrinology.* 1987; 120:1873.
111. Abu EO, Bord S, Horner A, et al. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone.* 1997; 21:137.
112. Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S, et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol.* 2007; 21:1095.
113. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology.* 1994; 134:169.
114. Abe E, Mariani RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell.* 2003; 115:151.

115. Lakatos P, Foldes J, Horvath C, et al. Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:78.
116. Albright, F., P. H. Smith, and A. M. Richardson. Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. *J. Amer. Med. Ass.* 1941; 116: 2465.
117. Pfeiffer, C. A., and W. U. Gardner. Skeletal changes and blood serum calcium level in pigeons receiving estrogens. *Endocrinology.* 1938; 23: 485.
118. Silberberg, M., and R. Silberberg. The difference in the response of skeletal tissues to estrogen in mice of various ages. *Anat. Rec.* 1941; 80: 347.
119. Lindquist, B., A. M. Budy, F. C. McLean, and J. L. Howard. Skeletal metabolism in estrogen-treated rats studied by means of Ca'. *Endocrinology.* 1960; 66: 100.
120. McLean, F. C., and M. R. Urist. *Bone: An Introduction to the Physiology of Skeletal Tissue.* University of Chicago Press, Chicago. 2nd edition. 1961; 109.
121. Harrison, M., and R. Fraser. The parathyroid glands and calcium deficiency in the rat. *J. Endocrinol.* 1960; 21: 207.
122. Jowsey, J., and J. Gershon-Cohen. Effect of dietary calcium levels on production and reversal of experimental osteoporosis in cats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1964; 116: 437.
123. Burkhart, J. M., and J. Jowsey. Parathyroid and thyroid hormones in the development of immobilization osteoporosis. *Endocrinology.* 1967; 81: 1053.
124. Adams, P., and J. Jowsey. Effect of calcium on cortisone-induced osteoporosis: a preliminary communication. *Endocrinology.* 1967; 81: 152.
125. Jowsey, J., P. J. Kelly, B. L. Riggs, A. J. Bianco, Jr., D. A. Scholz, and J. Gershon-Cohen. Quantitative microradiographic studies of normal and osteoporotic bone. *J. Bone Joint Surg. A Amer.* 1965; 47: 785.
126. Villanueva, A., H. Frost, L. Ilnicki, B. Frame, R. Smith, and R. Arnstein. Cortical bone dynamics measured by means of tetracycline labeling in 21 cases of osteoporosis. *J. Lab. Clin. Med.* 1966; 68: 599.
127. Wu, K, S. Jett, and H. M. Frost. Bone resorption rates in rib in physiological, senile, and postmenopausal osteoporoses. *J. Lab. Clin. Med.* 1967; 69: 810.
128. Heaney, R. P., and G. D. Whedon. 1958. Radiocalcium studies of bone formation rate in human metabolic bone disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1958; 18: 1246.
129. Fraser, R., M. Harrison, and K. Ibbertson. The rate of calcium turnover in bone: measurement by a tracer test using stable strontium. *Quart. J. Med.* 1960; 29: 85.
130. Eisenberg, E., and G. S. Gordan. Skeletal dynamics in man measured by nonradioactive strontium. *J. Clin. Invest.* 1961; 40: 1809.

131. Nordin, B. E. C. Investigation of bone metabolism with ⁴⁵Ca—a preliminary report. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1959; 52: 351.
132. Melick, R. A. Calcium-47 kinetics in osteoporosis. *Australas. Ann. Med.* 1966; 15: 318.
133. Trotter, M., G. E. Broman, and R. R. Peterson. Densities of bones of white and Negro skeletons. *J. Bone Joint Surg. A Amer.* 1960; 42: 50.
134. Caldwell, R. A. Observations on the incidence, aetiology, and pathology of senile osteoporosis. *J. Clin. Pathol.* 1962; 15: 421.
135. Atkinson, P. J. Changes in resorption spaces in femoral cortical bone with age. *J. Pathol. Bacteriol.* 1965; 89: 173.
136. Meema, H. E., M. L. Bunker, and S. Meema. Loss of compact bone due to menopause. *Obstet. Gynecol.* 1965; 26: 333.
137. Nordin, B. E. C., J. MacGregor, and D. A. Smith. The incidence of osteoporosis in normal women: its relation to age and the menopause. *Quart. J. Med.* 1966; 35: 25.
138. Donaldson, I. A., and J. R. Nassim. The artificial menopause: With particular reference to the occurrence of spinal porosis. *Brit. Med. J.* 1954; 1: 1228.
139. Baylink, D. J., G. P. Vose, W. E. Dotter, and L. M. Hurxthal. Two new methods for the study of osteoporosis and other metabolic bone disease. II. Vertebral bone densitometry. *Lahey Clin. Found. Bull.* 1964; 13: 217.
140. Smith, R. W., Jr. Dietary and hormonal factors in bone loss. *Fed. Proc.* 1967; 26: 1737.
141. Henneman, P. H., and S. Wallach. A review of the prolonged use of estrogens and androgens in postmenopausal and senile osteoporosis. *Arch. Intern. Med.* 1957; 100: 715.
142. Solomon, G. F., W. J. Dickerson, and E. Eisenberg. Psychologic and osteometabolic responses to sex hormones in elderly osteoporotic women. *Geriatrics.* 1960; 15: 46.
143. Davis, M. E., N. M. Strandjord, and L. H. Lanzl. Estrogens and the aging process: the detection, prevention, and retardation of osteoporosis. *J. Amer. Med. Ass.* 1966; 196: 219.
144. Meema, H. E., and S. Meema. Prevention of postmenopausal osteoporosis by hormone treatment of the menopause. *Can. Med. Ass. J.* 1968; 99: 248.
145. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1996; 81: 3441–3446.

146. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM & Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1996; 125: 961–968.
147. Bove A, Bongarzone G, Dragani G, Serafini F, Di Iorio A, Palone G, Stella S, Corbellini L. Should female patients undergoing parathyroid-sparing total thyroidectomy receive routine prophylaxis for transient hypocalcemia? *Am Surg*. 2004; 70:533-536.
148. Nair CG, Babu MJ, Menon R, Jacob P. Hypocalcaemia following total thyroidectomy: An analysis of 806 patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17:298-303.
149. Demeester-Mirkin N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maertelaer V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg*. 1992; 127:854-858.
150. Alfonso B, Jacobson AS, Alon EE, Via MA. Previous gastric bypass surgery complicating total thyroidectomy. *Ear Nose Throat J*. 2015; 94:12-16.
151. Gross JA, Olsen SM, Koch CA, Moore EJ. Severe symptomatic hypocalcemia following total thyroidectomy in a patient with a history of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Ear Nose Throat J*. 2014; 93:6-11.
152. Agrama MT, Pribitkin EA, O'Hara BJ, Rosen D, Miller JL, Keane WM. Hypocalcemia complicating total thyroidectomy in patients with coexisting celiac sprue. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 127:461-462.
153. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. U: Wilson DJ, Foster DW. *Williams textbook of endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 1992; 357.
154. Pracyk JB, Seidler FJ, McCook EC, Slotkin TA. Pituitary-thyroid axis reactivity to hyper- and hypothyroidism in the perinatal period: ontogeny of regulation of regulation and long-term programming of responses. *J Dev Physiol*. 1992; 18:105-109.
155. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58:667-700.
156. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *J Intensive Care Med*. 2015; 30:235-252.

157. Watson CG, Steed DL, Robinson AG, Deftos LJ. The role of calcitonin and parathyroid hormone in the pathogenesis of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Metabolism*. 1981; 30:588-589.
158. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, Racadot A, Proye C. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg*, 1998; 22:718-724.
159. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*, 2003; 133:180-185.
160. Abboud B, Sleilaty G, Braidy C, Zeineddine S, Ghorra C, Abadjian G, Tabchy B. Careful examination of thyroid specimen intraoperatively to reduce incidence of inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007; 133:1105-1110.
161. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP . Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg*, 1998; 176:71-75.
162. Sheahan P, Mehanna R, Basheeth N, Murphy MS. Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy? A prospective study. *Laryngoscope*, 2013; 123:2324-2328.
163. Sasson AR, Pingpank JF Jr, Wetherington RW, Hanlon AL, Ridge JA. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001; 127:304-308.
164. Praženica P, O'Keeffe L, Holý R. Dissection and identification of parathyroid glands during thyroidectomy: association with hypocalcemia. *Head Neck*. 2015; 37:393-399.
165. Praženica P, O'Driscoll K, Holy R. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery using capsular dissection technique. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 150:754-761.
166. Irkorucu O, Tascilar O, Cakmak GK, Emre AU, Ucan HB, Karakaya K, Comert M. Inadvertent parathyroidectomy and temporary hypocalcemia: an adverse natural outcome or a true complication during thyroidectomy? *Endocr Regul*. 2007; 41:143-148.
167. Akerström G, Malamaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 95:14- 21.

168. Abboud B. Topographic anatomy and arterial vascularization of the parathyroid glands: practical application. *Presse Med* 1996; 25:1156- 1161.
169. Sakorafas GH, Stafyla V, Bramis C, Kotsifopoulos N, Kolettis T, Kassaras G. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: an underappreciated complication of thyroidectomy. *World J Surg.* 2005; 29:1539-1543.
170. Khairy GA, Al-Saif A. Incidental parathyroidectomy during thyroid resection: incidence, risk factors, and outcome. *Ann Saudi Med.* 2011; 31:274-278.
171. Youssef T, Gaballah G, Abd-Elaal E, El-Dosoky E. Assessment of risk factors of incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: a prospective study. *Int J Surg.* 2010; 8:207-211.
172. Sorgato N, Pennelli G, Boschini IM, Ide EC, Pagetta C, Piotto A, Toniato A, De Salvo GL, Hindié E, Al-Nahhas A, Rubello D, Pelizzo MR. Can we avoid inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery? *In Vivo.* 2009; 23:433-439.
173. Erbil Y, Barbaros U, Ozbey N, Aral F, Ozarmağan S. Risk factors of incidental parathyroidectomy after thyroidectomy for benign thyroid disorders. *Int J Surg.* 2009; 7:58-61.
174. Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg.* 2000; 24:971-975.
175. Sippel RS, Ozgöl O, Hartig GK, Mack EA, Chen H. Risks and consequences of incidental parathyroidectomy during thyroid resection. *ANZ J Surg.* 2007; 77:33-36.
176. Gourgiotis S, Moustafellos P, Dimopoulos N, Papaxoinis G, Baratsis S, Hadjiyannakis E. Inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery: the incidence of a complication of thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2006; 391:557-760.
177. Wingert DJ, Friesen SR, Iliopoulos JI, Pierce GE, Thomas JH, Hermreck AS. Post-thyroidectomy hypocalcemia. Incidence and risk factors. *Am J Surg.* 1986; 152:606-610.
178. Bourrel C, Uzzan B, Tison P, Despreaux G, Frachet B, Modigliani E, Perret GY. Transient hypocalcemia after thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993; 102:496-501.
179. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2015; 102:359-367.

180. Sheahan P, Mehanna R, Basheeth N, Murphy MS. Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy?: a prospective study. *Laryngoscope*. 2013; 123:2324-2328.
181. Kim YS. Impact of preserving the parathyroid glands on hypocalcemia after total thyroidectomy with neck dissection. *J Korean Surg Soc*. 2012; 83:75-82.
182. Karakas E, Osei-Agyemang T, Schlosser K, Hoffmann S, Zielke A, Rothmund M, Hassan I. The impact of parathyroid gland autotransplantation during bilateral thyroid surgery for Graves' disease on postoperative hypocalcaemia. *Endocr Regul*. 2008; 42:39-44.
183. Abboud B, Sleilaty G, Zeineddine S, Braidy C, Aouad R, Tohme C, Noun R, Sarkis R. Is therapy with calcium and vitamin D and parathyroid autotransplantation useful in total thyroidectomy for preventing hypocalcemia? *Head Neck*. 2008; 30:1148-1154.
184. Testini M, Rosato L, Avenia N, Basile F, Portincasa P, Piccinni G, Lissidini G, Biondi A, Gurrado A, Nacchiero M. The impact of single parathyroid gland autotransplantation during thyroid surgery on postoperative hypoparathyroidism: a multicenter study. *Transplant Proc*. 2007; 39:225-230.
185. El-Sharaky MI, Kahalil MR, Sharaky O, Sakr MF, Fadaly GA, El-Hammadi HA, Moussa MM. Assessment of parathyroid autotransplantation for preservation of parathyroid function after total thyroidectomy. *Head Neck*. 2003; 25:799-807.
186. Olson JA Jr, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA Jr. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg*. 1996; 223:472-478.
187. Zedenius J, Wadstrom C, Delbridge L. Routine autotransplantation of at least one parathyroid gland during total thyroidectomy may reduce permanent hypoparathyroidism to zero. *Aust N Z J Surg*. 1999; 69:794-797.
188. Smith MA, Jarosz H, Hessel P, Lawrence AM, Paloyan E. Parathyroid autotransplantation in total thyroidectomy. *Am Surg*. 1990; 56:404-406.
189. Lee DY, Cha W, Jeong WJ, Ahn SH. Preservation of the inferior thyroidal vein reduces post-thyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope*. 2014; 124:1272-1277.
190. Cocchiara G, Cajozzo M, Amato G, Mularo A, Agrusa A, Romano G. Terminal ligature of inferior thyroid artery branches during total thyroidectomy for multinodular goiter is associated with higher postoperative calcium and PTH levels. *J Visc Surg* 2010; 147:329–332.

191. Araujo Filho VJ, Silva Filho GB, Brandão LG, Santos LR, Ferraz AR. The importance of the ligation of the inferior thyroid artery in parathyroid function after subtotal thyroidectomy. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000; 55:113-120.
192. Drezner MK, Neelon FA, Curtis HB, Lebovitz HE. Renal cyclic adenosine monophosphate: an accurate index of parathyroid function. *Metabolism* 1976; 25:1103-1112.
193. Cakmakli S, Aydintug S, Ardem E. Post-thyroidectomy hypocalcemia: does arterial ligation play a significant role? *Int Surg* 1992; 77: 284-286.
194. Kalliomaki JL, Turunen M, Viikari SJ. Ligation of inferior thyroid arteries in thyroidectomy and the postoperative parathyroid function. *Acta Chir Scand* 1961; 122: 57-59.
195. Nies C, Sitter H, Zielke A, Bandorski T, Menze J, Ehlenz K, Rothmund M. Parathyroid function following ligation of the inferior thyroid arteries during bilateral subtotal thyroidectomy. *Brit J Surg* 1994; 81: 1757-1759.
196. Dolapçı M, Doğanay M, Reis E, Kama NA. Truncal ligation of the inferior thyroid arteries does not affect the incidence of hypocalcaemia after thyroidectomy. *Eur J Surg.* 2000; 166:286-288.
197. Promberger R, Ott J, Kober F, Karik M, Freissmuth M, Hermann M. Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Thyroid.* 2011; 21:145-150.
198. Nemade SV, Chirmade AP. Post-thyroidectomy early serum ionic calcium level: predictor of prolonged hypocalcemia. *Ear Nose Throat J.* 2013; 92:382-390.
199. Hall, John, ed.. *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (12th ed.). Philadelphia, Saunders-Elsevier. 2010; 64.
200. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011; 1:18-25.
201. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2005; 190. 424-429.
202. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Boscherini M, Alesina PF, De Crea C, Traini E, Princi P. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Surgery.* 2002; 132:1109-1112.

203. Moore FD Jr. Oral calcium supplements to enhance early hospital discharge after bilateral surgical treatment of the thyroid gland or exploration of the parathyroid glands. *J Am Coll Surg.* 1994; 178:11-16.
204. Landry CS, Grubbs EG, Hernandez M, Hu MI, Hansen MO, Lee JE, Perrier ND. Predictable criteria for selective, rather than routine, calcium supplementation following thyroidectomy. *Arch Surg.* 2012; 147:338-344.
205. Kara M, Tellioglu G, Krand O, Fersahoglu T, Berber I, Erdogan E, Ozel L, Titiz MI. Predictors of hypocalcemia occurring after a total/near total thyroidectomy. *Surg Today.* 2009; 39:752-757.
206. Chindavijak S. Prediction of hypocalcemia in postoperative total thyroidectomy using single measurement of intra-operative parathyroid hormone level. *J Med Assoc Thai.* 2007; 90:1167-1171.
207. Higgins KM, Mandell DL, Govindaraj S, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, Diamond EJ, Urken ML. The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130:63-67.
208. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery.* 2002. 131:515-520.
209. Ezzat WF, Fathey H, Fawaz S, El-Ashri A, Youssef T, Othman HB. Intraoperative parathyroid hormone as an indicator for parathyroid gland preservation in thyroid surgery. *Swiss Med Wkly.* 2011; 141.
210. Promberger R, Ott J, Kober F, Mikola B, Karik M, Freissmuth M, Hermann M. Intra- and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid.* 2010; 20:1371-1375.
211. Grodski S, Lundgren CI, Sidhu S, Sywak M, Delbridge L. Postoperative PTH measurement facilitates day 1 discharge after total thyroidectomy. 2009; 70:322-325.
212. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during total thyroidectomy as a guide for the surgeon to selective parathyroid tissue autotransplantation. *World J Surg.* 2008; 32:822-828.
213. Graciano AJ, Chone CT, Fischer CA. Applicability of immediate, late or serial intact parathyroid hormone measurement following total thyroidectomy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012; 78:78-82.

214. Lang BH, Yih PC, Ng KK. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy. *World J Surg.* 2012; 36:1300-1306.
215. Toniato A, Boschin IM, Piotto A, Pelizzo M, Sartori P. Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. *Am J Surg.* 2008; 196:285-288.
216. Díez Alonso M, Sánchez López JD, Sánchez-Seco Peña MI, Ratia Jiménez T, Arribas Gómez I, Rodríguez Pascual A, Martín-Duce A, Guadalix Hidalgo G, Hernández Domínguez S, Granell Vicent J. Serum PTH levels as a predictive factor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Cir Esp.* 2009; 85:96-102.
217. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg.* 2008; 143:132-137.
218. Lewandowicz M, Kuzdak K, Pasieka Z. Intraoperative parathyroid hormone measurement in thyroidectomized patients: preliminary report. *Endocr Regul.* 2007; 41:29-34.
219. Del Rio P, Arcuri MF, Ferreri G, Sommaruga L, Sianesi M. The utility of serum PTH assessment 24 hours after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132:584-586.
220. Pisanu A, Saba A, Coghe F, Uccheddu A. Early prediction of hypocalcemia following total thyroidectomy using combined intact parathyroid hormone and serum calcium measurement. *Langenbecks Arch Surg.* 2013; 398:423-430.
221. Fahad Al-Dhahri S, Al-Ghonaim YA, Sulieman Terkawi A. Accuracy of postthyroidectomy parathyroid hormone and corrected calcium levels as early predictors of clinical hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 39:342-348.
222. Payne RJ, Tewfik MA, Hier MP, Tamilia M, Mac Namara E, Young J, Black MJ. Benefits resulting from 1- and 6-hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 133:386-390.
223. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, Traini E, D'Amore AM, Carrozza C, Zuppi C, Bellantone R. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery.* 2004; 136:1236-1241.

224. Anastasiou OE, Yavropoulou MP, Papavramidis TS, Tzouvara C, Triantafyllopoulou K, Papavramidis S, Yovos JG. Secretory capacity of the parathyroid glands after total thyroidectomy in normocalcemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:2341-2346.
225. Graff AT, Miller FR, Roehm CE, Prihoda TJ. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: parathyroid hormone level vs. serial calcium levels. *Ear Nose Throat J.* 2010; 89:462-465.
226. Raffaelli M, De Crea C, Carrozza C, D'Amato G, Zuppi C, Bellantone R, Lombardi CP. Combining early postoperative parathyroid hormone and serum calcium levels allows for an efficacious selective post-thyroidectomy supplementation treatment. *World J Surg.* 2012; 36:1307-1313.
227. Miccoli P, Minuto MN, Panicucci E, Cetani F, D'Agostino J, Vignali E, Picone A, Marcocci C, Berti P. The impact of thyroidectomy on parathyroid glands: a biochemical and clinical profile. *J Endocrinol Invest.* 2007; 30:666-671.
228. Lazard DS, Godiris-Petit G, Wagner I, Sarfati E, Chabolle F. Early detection of hypocalcemia after total/completion thyroidectomy: routinely usable algorithm based on serum calcium level. *World J Surg.* 2012; 36:2590-2697.
229. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2010; 97:1687-1695.
230. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhommet C, Charretier C, Mor C, Valat C, Bourlier P, de Calan L. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery.* 2012; 152:863-868.
231. Del Río L, Castro A, Bernáldez R, Del Palacio A, Giráldez CV, Lecumberri B, Alvarez-Escolá C, Fernández-Martínez A. Parathyroid hormone as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011; 62:265-273.
232. Khafif A, Pivoarov A, Medina JE, Avergel A, Gil Z, Fliss DM. Parathyroid hormone: a sensitive predictor of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134:907-910.
233. McLeod IK, Arciero C, Noordzij JP, Stojadinovic A, Peoples G, Melder PC, Langley R, Bernet V, Shriver CD. The use of rapid parathyroid hormone assay in predicting postoperative hypocalcemia after total or completion thyroidectomy. *Thyroid.* 2006; 16:259-265.

234. Scurry WC Jr, Beus KS, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope*. 2005; 115:1362-1366.
235. Warren FM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JJ. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery. *Laryngoscope*. 2002; 112:1866-1870.
236. Karabeyoglu M, Unal B, Dirican A, Kocer B, Gur AS, Bozkurt B, Cengiz O, Soran A. The relation between preoperative ultrasonographic thyroid volume analysis and thyroidectomy complications. *Endocr Regul*. 2009; 43:83-87.
237. McHenry CR, Piotrowski JJ. Thyroidectomy in patients with marked thyroid enlargement: airway management, morbidity, and outcome. *Am Surg*. 1994; 60:586-591.
238. Zambudio AR, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg*. 2004; 240:18-25.
239. Nomura K, Yamashita J, Ogawa M. Endothelin-1 is involved in the transient hypoparathyroidism seen in patients undergoing thyroid surgery. *J Endocrinol*. 1994; 143:343-351.
240. Yamashita H, Noguchi S, Tahara K, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, Toda M, Murakami N.. Postoperative tetany in patients with Graves' disease: a risk factor analysis. *Clin Endocrinol*. 1997; 47: 71-7.
241. Aysun Simsek Celik, Hasan Erdem, Deniz Guzey, Fatih Celebi, Atilla Celik, Selim Birol, and Rafet Kaplan. The Factors Related with Postoperative Complications in Benign Nodular Thyroid Surgery. *Indian J Surg*. 2011; 73: 32-36.
242. Giovanella L, Imperiali M, Ferrari A, Palumbo A, Lippa L, Peretti A, Graziani MS, Castello R, Verburg FA. Thyroid volume influences serum calcitonin levels in a thyroid-healthy population: results of a 3-assay, 519 subjects study. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50:895-900.
243. Sabour S, Manders E, Steward DL. The role of rapid PACU parathyroid hormone in reducing post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 141:727-729.

244. Quiros RM, Pesce CE, Wilhelm SM, Djuricin G, Prinz RA. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation. *Am J Surg.* 2005; 189:306-309.
245. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res.* 2010; 163:69-71.
246. Lim JP, Irvine R, Bugis S, Holmes D, Wiseman SM. Intact parathyroid hormone measurement 1 hour after thyroid surgery identifies individuals at high risk for the development of symptomatic hypocalcemia. *Am J Surg.* 2009; 197:648-653.

19. DODATAK

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Toplica Bojić je rođen 11.10.1972. god. u Kruševcu. Osnovnu, nižu muzičku, i srednju školu je završio u Kruševcu sa odličnim uspehom.

Školske 1991/1992 god. se upisao na Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. Diplomirao je decembra 1998. god. sa prosečnom ocenom 8,68 i uspešno odbranio diplomski rad pod nazivom „**Kile prednjeg trbušnog zida**” iz Opšte hirurgije sa ocenom 10, gde je stekao zvanje Doktor medicine.

Marta meseca 2009. god. odlazi na odsluženje vojnog roka kao prva ratna klasa „Škole rezervnih oficira” nakon drugog svetskog rata, gde nakon prekomande, radi na poslovima lekara garnizone ambulate brigade u Novom Pazaru u trajanju od 10 meseci i aktivno učestvuje u zbrinjavanju i lečenju ranjenih i bolesnih vojnika, podoficira i oficira pripadajuće vojne pošte.

Avgusta 2008. god. je odbranio magistarsku tezu pod nazivom "**Korelacija između zahvaćenosti aksilarnih limfnih nodusa i veličine, lokalizacije i gradusa tumora kod pacijentkinja sa karcinomom dojke**", takodje na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu i stekao zvanje Magistar medicinskih nauka.

Specijalistički ispit je položio jula meseca 2006. god. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu sa ocenom odličan i stekao zvanje Specijaliste opšte hirurgije.

Užu specijalizaciju iz Endokrine hirurgije je upisao novembra meseca 2013. god. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu pod mentorstvom Prof. dr Ivana Paunovića. Usmeni ispit pred Komisijom je položio decembra meseca 2014. god. u Beogradu sa ocenom 10. a rad uže specijalizacije pod nazivom „**Totalna tiroidektomija kao metoda izbora u lečenju Graves-ove bolesti**” je odbranio pred komisijom jula meseca 2015. god., i stekao zvanje Specijaliste Endokrine hirurgije, **kao prvi specijalista Endokrine hirurgije u istoriji srpske medicine.**

Naučno-nastavno veće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu je dana 12.11.2013. godine donelo odluku i za mentora imenovalo Doc. dr Aleksandra Karanikolića za izradu odobrene doktorske disertacije i sticanje naučnog zvanja doktora medicinskih nauka, pod predloženim nazivom: „**Uticaj hirurške traume na koncentraciju paratiroidnog hormona i kalcijuma u pacijenata podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji kod benignih oboljenja štitaste žlezde**”.

U periodu od maja meseca 2009. god. do marta meseca 2011. god. bio je zapošljen u Centru za minimalno invazivnu hirurgiju KC Niš a od marta meseca 2011. god. na Klinici za Opštu hirurgiju KC Niš, na Odeljenju za endokrinu hirurgiju i hirurgiju dojke.

Završio je jula meseca 2006. god. bazični kurs iz laparoskopske hirurgije sa teorijskom i praktičnom nastavom u okviru Jugoslovenskog udruženja za Endoskopsku hirurgiju (JUEH), na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a decembra 2010. god. stekao licencu za samostalno izvođenje laparoskopskih procedura iz oblasti hirurgije žučne kese, takodje u okviru Jugoslovenskog udruženja za Endoskopsku hirurgiju (JUEH).

Završio je i dva laparoskopska kursa gornjeg digestivnog trakta i visceralne hirurgije 2009. god. u Berlinu i 2010. god u Hamburgu. Učesnik je i dve ESO škole Onkologije, škole eksperimentalne hirurgije za intraoperativnu primenu fibrinskog lepka u Budimpešti, kao i Workshop-a za estetsku i rekonstruktivnu hirurgiju dojke u Beogradu.

Do sada je objavio 3 rada u međunarodnim časopisima „in extenso”, od kojih rad pod nazivom: „Toplica Bojic, Ivan Paunovic, Aleksandar Diklic, Vladan Zivaljevic, Goran Zoric, Nevena Kalezic, Vera Sabljak, Nikola Slijepcevic, Katarina Tausanovic, Nebojsa Djordjevic, Dragana Budjevac, Lidija Djordjevic, Aleksandar Karanikolic. Total thyroidectomy as a method of choice in the treatment of Graves’ disease - analysis of 1432 patients. BMC Surgery. 2015. 15, 39.”, predstavlja objavljene rezultate iz navedene oblasti sa najvećom pojedinačnom serijom do tada, koja je objavljena u svetskoj literaturi.

Pored toga objavio je i 6 radova u časopisima nacionalnog značaja „in extenso”, 3 rada u istaknutim tematskom zborniku vodećeg nacionalnog značaja „in extenso”, kao i 45 radova u obliku saopštenja sa međunarodnih skupova i sa skupova nacionalnog značaja štampana u izvodu.

Živi u Nišu. Govori, čita i piše engleski jezik. Otac je jednog deteta.

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je doktorska disertacija, pod naslovom:

Uticaj hirurške traume na koncentraciju paratiroidnog hormona i kalcijuma u pacijenata podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji kod benignih oboljenja štitaste žlezde

koja je odbranjena na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu:

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da ovu disertaciju, ni u celini, niti u delovima, nisam prijavljivao na drugim fakultetima, niti univerzitetima;
- da nisam povredio autorska prava, niti zloupotrebio intelektualnu svojinu drugih lica.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci, koji su u vezi sa autorstvom i dobijanjem akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada, i to u katalogu Biblioteke, Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Nišu, kao i u publikacijama Univerziteta u Nišu.

U Nišu, _____ god.

Potpis autora disertacije:



Dr Toplica S. Bojić

**IZJAVA O ISTOVETNOSTI ELEKTRONSKOG I ŠTAMPANOG OBLIKA
DOKTORSKE DISERTACIJE**

Naslov disertacije: **Uticaj hirurške traume na koncentraciju paratiroidnog hormona i kalcijuma u pacijenata podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji kod benignih oboljenja štitaste žlezde**

Izjavljujem da je elektronski oblik moje doktorske disertacije, koju sam predao za unošenje u **Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu**, istovetan štampanom obliku.

U Nišu, _____ god.

Potpis autora disertacije:



Dr Toplica S. Bojić

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Nikola Tesla“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu unese moju doktorsku disertaciju, pod naslovom:

Uticaj hirurške traume na koncentraciju paratiroidnog hormona i kalcijuma u pacijenata podvrgnutih totalnoj tiroidektomiji kod benignih oboljenja štitaste žlezde

Disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom obliku, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju, unetu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu, mogu koristiti svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons), za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo (CC BY)

2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerađe (CC BY-NC-ND)

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)

5. Autorstvo – bez prerađe (CC BY-ND)

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

U Nišu, _____ god.

Potpis autora disertacije



Dr Toplica S. Bojić

KLINIČKE PREPORUKE

Obeležja za koja možemo reći da imaju uticaja na rizik od nastanka postoperativne hipokalcemije za intraoperativni period (**20 minuta od operacije**) su:

1. **Pad procenta PTH:** svako povećanje pada procenta PTH za 1% povećava rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 4,9% (1,7-8,3%).
2. **Porast nivoa kalcijuma:** svako povećanje nivoa kalcijuma preoperativno za 1 mmol/L smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 100% (99,5-100,0%).
3. **Porast vrednosti vitamina D:** svako povećanje vrednosti vitamina D preoperativno za 1 nmol/L smanjuje rizik od nastanka intraoperativne hipokalcemije za 11,9% (4,9-18,5%).
4. **Procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja (20min.),** koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez intraoperativne hipokalcemije, iznosi **43,24%**.
5. **Procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog odredjivanja vrednosti (20min.),** koja najbolje diferencira ispitanike na one koji imaju teži oblik hipokalcemije te stoga primaju kombinovanu terapiju, i ostale, iznosi **34,1%**.
6. **Preoperativna vrednost vitamina D** koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez hipokalcemije iznosi **26,20 nmol/L**.

Obeležja za koja možemo reći da imaju uticaja na rizik od nastanka postoperativne hipokalcemije za **postoperativni period od 12h** su:

1. **Produženje vremena trajanja operacije:** svako produžavanje operacije za 1 minut povećava rizik od nastanka hipokalcemije 12h nakon operacije za 2,2% (0-4,5%).
2. **Porast preoperativno izmerenog nivoa kalcitonina:** svako povećanje preoperativno izmerenog nivoa kalcitonina za 1 pg/mL smanjuje rizik od pojave hipokalcemije 12h nakon operacije za 66,1% (25,8-84,5%).
3. **Procenat pada PTH od preoperativnog do postoperativnog odredjivanja vrednosti (12h),** koja najbolje diferencira ispitanike na one koji imaju teži oblik hipokalcemije te stoga primaju kombinovanu terapiju, i ostale, iznosi **49,56%**.

Obeležja za koja možemo reći da imaju uticaja na rizik od nastanka postoperativne hipokalcemije za **postoperativni period od 24h** su:

1. **Porast vrednosti PTH:** svako povećanje vrednosti PTH, izmerene 12h posle operacije, za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije 7,87 puta (1,3-47,4puta).
2. **Pad procenta PTH:** svako povećanje pada procenta PTH od preoperativnog do određivanja vrednosti 12h posle operacije za 1% povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije 4,14 puta (1,5-11,7 puta).
3. **Porast nivoa kalcitonina:** svako povećanje nivoa kalcitonina preoperativno za 1 pg/mL smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije registrovane 24h posle operacije za 97% (55,4-99,8%).
4. **Veličina odatastranjene štitne žlezde:** svako povećanje težine (veličine) odstranjene štitne žlezde za 1g povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 9,8% (0,5-18,2%).
5. **Pad procenta PTH:** Svako povećanje pada procenta PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja vrednosti za 1%, povećava rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 73,8% (37,1-89%).
6. **Broj intraoperativno identifikovanih paratireoidnih žlezdi:** svako povećanje broja intraoperativno identifikovanih paratireoidnih žlezdi za jednu, smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 99,56% (50,6-100%).
7. **Porast vrednosti PTH:** svako povećanje intraoperativno određivane vrednosti PTH za 1 pg/mL, smanjuje rizik od nastanka hipokalcemije 24h posle operacije za 89,1% (54,8-97,4%).
8. **Procenat pada PTH od preoperativnog do intraoperativnog određivanja (20 min.),** koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez hipokalcemije 24h posle operacije hipokalcemije (cut-off) iznosi **25,70%**.
9. **Procenat pada PTH od preoperativnog do postoperativnog određivanja vrednosti (12h),** koja najbolje diferencira ispitanike na one sa i bez hipokalcemije 24h posle operacije (cut-off) iznosi **23,02%**.

Terapiju u cilju bržeg lečenja postoperativne hipokalcemije treba uključiti intraoperativno (ampule Ca gluconat i.v.) kod svih pacijenata.

Postoperativno Ca gluconat treba uključiti u slučaju pada PTH za 34,1% merenog intraoperativno (20 min.), 49,5% merenog postoperativno 12h ili pada PTH <15pg/mL, zajedno sa Ca Sandoz 2x1/dan i Vigantol kapima 5x1 kap/dan.

Prelezak na per os (Ca Sandoz 2x1/dan i Vigantol kapi 5x1 kap/dan) u slučaju kada dodje do povećanja vrednosti PTH >15pg/mL a još uvek nije došlo do regulisanja kalcijuma. Kada dodje do normalizacije i vrednosti kalcijuma, terapija se isključuje u potpunosti.